

DIE ANTIVERTIGINÖSE UND
ANTIEMETISCHE WIRKUNG
EINES NEU ENTWICKELTEN PSYCHO-PHARMAKONS
(PB 795)
IM VERGLEICH ZU
DIMENHYDRINAT UND L-HYOSCYAMIN

Josef Bschorr

1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552316_0072

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-,Nasen-und Ohrenkrankheiten
der Universität München

Direktor: Prof. Dr.med. H.H. Naumann

DIE ANTIVERTIGINÖSE UND ANTIEMETISCHE WIRKUNG EINES NEU
ENTWICKELTEN PSYCHO-PHARMAKONS (PB 795) IM VERGLEICH ZU
DIMENHYDRINAT UND L-HYOSCYAMIN

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin an der Ludwig Maximilians-Universität

München



vorgelegt von

Josef Bschorr

aus

München

1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. H. Scherer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. H. Naumann

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 30. Mai 1978



Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1.0 Einleitung	9
2.0 Die Reisekrankheit	10
2.1 Geschichte	10
2.2 Anfälligkeit	13
2.3 Symptome	14
2.4 Ätiologie	15
2.5 Habituation	18
2.6 Prophylaxe und Therapie	19
2.6.1 Allgemeine Prophylaxe	19
2.6.2 Therapie mit Cholinolytika	20
2.6.3 Therapie mit Antihistaminika	21
2.6.4 Therapie mit Neuroleptika	23
3.0 Aufgabenstellung	24
4.0 Versuchsmethode	25
4.1 Versuchspersonen	25
4.2 Erster Versuchsteil:	
Erzeugung eines kalorischen Nystagmus	25
4.2.1 Reizmethode	25
4.2.2 Nystagmusmessung und -auswertung	29
4.2.3 Applikation und Dosierung	
der Medikamente	30
4.2.4 Versuchsdurchführung	31

4.3 Zweiter Versuchsteil:	
Erzeugung einer Kinetose	34
4.3.1 Experimentelle Coriolisreizung	34
4.3.2 Psychogalvanischer Hautreflex (PGR)	35
4.3.3 Schweißsekretion	37
4.3.4 Subjektive Symptome	38
5.0 Versuchsergebnis	40
5.1 Ergebnis der kalorischen Langzeitreizung unter Einwirkung von Medikamenten und Placebos	40
5.2 Ergebnis der Coriolisreizung unter Einwirkung von Medikamenten und Placebos	52
5.2.1 Geringer Coriolisreiz mit einer Drehphase	52
5.2.2 Erhöhter Coriolisreiz mit drei Drehphasen	55
6.0 Diskussion	59
6.1 Kalorischer Nystagmus	59
6.2 Coriolisreizung	62
6.3 Nebenwirkungen	64
7.0 Zusammenfassung	68
8.0 Literaturverzeichnis	71

1.0 EINLEITUNG

=====

Das Problem der Kinetosen und ihre Vermeidung bzw. Therapie hat in neuerer Zeit gesteigerte Aufmerksamkeit auf sich gezogen. Der moderne Massentourismus hat mit dem ungeheuren Anwachsen des See-, Luft- und Autoreiseverkehrs immer mehr Menschen mit den Bewegungskrankheiten in Berührung gebracht, so daß die Kinetosen heute besonders in der Verkehrsmedizin eine bedeutende Rolle spielen. Neben den Störungen im allgemeinen Reiseverkehr kann durch eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber kinetischen Reizen z.B. bei Seeleuten und Flugzeugpiloten die berufliche Existenz in Frage gestellt werden.

Darüber hinaus hat die Entwicklung der bemannten Weltraumfahrt in den letzten Jahren zusätzliche Anregungen zur Erforschung der Bewegungskrankheiten gegeben. Sowohl bei russischen als auch amerikanischen Raumfahrern traten während einiger Weltraummissionen Kinetosen mit Übelkeit und Erbrechen auf. Bei zwei Astronauten von Skylab 4 bestand die Übelkeit sogar 7 Tage lang. Besonders im Hinblick auf das Spacelab - Programm, bei dem ab 1980 auch untrainierte Personen in den Weltraum mitfliegen sollen, sind die Kinetosen ein Hauptarbeitsgebiet der Luft- und Raumfahrtmedizin geworden.

Aus dieser Problematik heraus gewinnt die Frage der medikamentösen Therapie der Reisekrankheit an Bedeutung.

2.0. DIE REISEKRANKHEIT

2.1 Geschichte

Das Problem der Bewegungskrankheit ist wohl so alt wie der Mensch begann, sich mit Hilfsmitteln fortzubewegen. Schon in der Antike wird eingehend über die Seekrankheit berichtet. So erwähnt der römische Historiker Titus Livius bei der Beschreibung des zweiten punischen Krieges 218 - 201 v. Chr., in welche Schwierigkeiten Scipio Africanus kam, der Hannibal eine Schlacht im Rhonedelta liefern wollte, aber mit Rücksicht auf seine seekranken Soldaten seinen Plan ändern mußte. Auch Julius Caesar beschreibt die Schrecken der Seekrankheit und die Verminderung der Kampfkraft seiner "navium perterriti tirones" im "Bellum civile".

Bemerkenswert ist der Horror, den Seneca vor der Seekrankheit empfand. Er wurde auf einer Reise von Neapel nach Puteoli so seekrank, daß er sich ins Meer stürzte, um schneller an Land zu kommen, wobei er einen Angina pectoris-Anfall erlitt. Auch Johann Wolfgang von Goethe hatte sich mit der Seekrankheit auseinanderzusetzen. Er litt auf seiner italienischen Reise daran, ließ sich jedoch von ihr, gerade am "Tasso" arbeitend, nicht überwinden und lebte während der Reise nur von Brot und rotem Wein.

Über die Ursachen und die Behandlung der Seekrankheit gingen die Meinungen seit der Antike weit auseinander. Daß bei der Nausea das psychische Moment eine besondere Rolle spielt, erkannte schon Plutarch, der die Seekrankheit auf Angstzustände zurückführte und glaubte, daß ein mutiger Mann von ihr nicht befallen würde. Ähnlicher Auffassung war der Satiriker Juvenal, der behauptete, daß eine Ehefrau, die mit ihrem Mann zur See fahren müsse, bald schwindlig würde und schließlich, von der Seekrankheit gepackt, ihren Gatten bespeien würde. Wäre dagegen eine Dame von einem Gladiatior begleitet, dann würde sie die Seekrankheit gar nicht kennen, ihr Magen würde standhalten

und sie würde mit Vergnügen beim Schiffsvolk frühstücken. Diese Theorie des psychischen Einflusses beim Auftreten der Seekrankheit vertrat viele Jahrhunderte später auch der französische Marinearzt Guepratte.

Plinius, Emilius Macrus (um Chr. Geb.) und Paulos von Aegina (625 - 690) empfehlen Wermut und Odorantien wie Flohkraut und Thymian gegen die Seekrankheit. Bernhard von Gordon meint 1303, man solle den Kopf hoch halten und ihn mit dem Schlingern des Schiffes synchron bewegen. Dieses "Kopfhalteln" nahm im Hofstaat der englischen Könige im Mittelalter ein besonderer Beamter wahr, der stets seinem Herrscher das Haupt zu umfassen hatte, wenn er zum Besuch seiner Besitzungen in Frankreich den Ärmelkanal überquerte.(91).

Im Mittelalter glaubte man an die antiemetische Wirksamkeit von Aromatika, die man als Tinkturen, Sirupe oder Solutiones oder in Form von Granatäpfeln, Quitten sowie Rosenextrakten und rohem Opium als Riechmittel verwandte. Man hoffte, sich durch Anbringen von Schropfköpfen oder Kahnfahren vor Antritt einer Seereise an die Schiffsbewegungen gewöhnen zu können.

Bis ins 19. Jahrhundert hinein bestanden keinerlei klare Vorstellungen über das Entstehen von Kinetosen, die auch nur irgendwie unseren modernen Auffassungen entsprochen hätten. Hallhuber nahm 1765 eine plötzliche Veränderung der Seeluft im Sturm als eine der Hauptursachen an, die zu Blutverschiebungen zur Peripherie hin im Organismus führen würde. Als Therapie gab er das damals vielerorts beliebte Seewassertrinken an. Auch Hey schuldigte 1748 das Abströmen des Blutes in die Peripherie für die Entstehung der Seekrankheit an, das auf Grund der Schiffsbewegungen eintrete und empfiehlt als Therapie ebenfalls das Seewassertrinken. Eine eigene Theorie hat auch Rosenbach (1851 - 1907),

der den Namen "Kinetose" einführte, aufgestellt. Er glaubte, daß die Seekrankheit durch eine energetische Erschöpfung der ständig in Bewegung gehaltenen Zellen des gesamten Organismus, insbesondere aber des Muskelsystems ausgelöst würde.

Schon der französische Physiologe Flourens sprach im Jahre 1830 die Vermutung aus, daß die Seekrankheit eine Folge einer Einwirkung der Schiffsbewegung auf das Gleichgewichtsorgan sein müsse. Die richtige Erkenntnis der Ursache der Seekrankheit stammt offensichtlich von Irwin, demselben Arzt, der das Wort "Motion sickness" prägte. Er vertrat 1881 die Auffassung, daß die Endolymph, die in den Bogengängen im Labyrinth fließe und allen physikalischen Gesetzen für Flüssigkeiten unterworfen sei, der Bewegung des Kopfes und des Schiffes folge und daß die Trägheit dieser Flüssigkeit bei Änderung der Schiffsbewegungen einen zunehmenden Druck in den Ampullen hervorrufe. Dadurch würden eine irritative Hyperämie sowie Inkoordination, Schwindel und eine Reizung des Innenohres hervorgerufen und die Seekrankheit eigentlich ausgelöst.

Erst die 1911 durchgeführten Experimente von Barany (3) bewiesen, daß für das Auftreten der Seekrankheit in erster Linie Vertikalbewegungen mit hauptsächlichster Beeinflussung des Utrikulus verantwortlich zu machen wären. Vor allem aber die Versuche von Sjöberg 1931 (101) konnten die heute gültige Pathogenese der Bewegungs-krankheit erkennen lassen, daß "der Symptomenkomplex der Seekrankheit vom ganzen Vestibularapparat, sowohl vom Bogengangsystem wie vom Otholithenapparat ausgelöst wird".

2.2 Anfälligkeit

Eine präzise Einschätzung der Anfälligkeit gegenüber Kinetosen ist unmöglich, weil sie mit der Art, der Größe und Dauer des kinetischen Reizes, dem Alter und der Gewöhnung der ausgewählten Population, mit den angewandten Kriterien zur Beurteilung einer Reisekrankheit und sonstigen unkontrollierbaren Umweltfaktoren variiert. So reichen die Angaben über das Auftreten der Seekrankheit von 0,8 % der Passagiere auf großen Ozeandampfern (74) bis beinahe 100 % bei Landeoperationen während des 2. Weltkriegs (109). Chinn und Smith (26) berichten auf Grund eigener Untersuchungen an 1000 Probanden, daß bei 10 Atlantiküberquerungen auf Truppentransportschiffen 30 % der Soldaten seekrank geworden seien.

Flugschüler der Luftwaffe leiden am Anfang ihrer Ausbildung zu 10 % (53, 85) bis 18 % (106) an Kinetosen. Nach Goethe (46), Hill (54) und Holtermann (56) sind 5 - 10 % der Bevölkerung immun gegen Bewegungskrankheiten, 80 - 90 % werden - abhängig von der Stärke der auslösenden Momente - mehr oder weniger stark reisekrank. Dabei sind Säuglinge noch wenig, Kinder ab dem 8. Lebensjahr bereits zu 80 % betroffen (6).

Frauen sind angeblich im Durchschnitt anfälliger gegenüber Kinetosen als Männer (1). Verschiedene Autoren behaupten, daß Menschen im mittleren Lebensalter am häufigsten an Kinetosen leiden, Kinder und ältere Menschen seltener (9, 32, 54). Chinn et al. (24) beobachteten bei der Betreuung von über 16000 Soldaten während der Fahrt über den Atlantik, daß ältere Soldaten gegenüber der Seekrankheit weniger anfällig waren als jüngere.

Der Mensch ist allerdings nicht die einzige Spezies, die von der Reisekrankheit betroffen ist. Auch bei Hunden (80), Pferden, Kühen, Affen, Seehunden, verschiedenen Arten von Vögeln, Katzen und sogar Fischen (26, 33, 109) wurde das Auftreten von Kinetosen beobachtet.

Die Frage der Vorhersehbarkeit der Reisekrankheit ist gerade in der Flug- und Raumfahrtmedizin ein beherrschendes Thema. Es sind bis jetzt nur Tests bekannt, die eine gesteigerte Bereitschaft zur Reisekrankheit erkennen lassen, z.B. der Lansbergtest (68). Eine sichere Vorhersage ist aber nicht möglich.

2.3 Symptome

Die in der Literatur am häufigsten erwähnten Symptome der Reisekrankheit sind Blässe, kalter Schweiß, Erbrechen und Übelkeit (28, 31, 32, 33, 37, 49, 80, 104, 109). Die Schweißsekretion hat eine Abnahme des elektrischen Widerstandes der Haut zur Folge (39). Blässe und Übelkeit sind gewöhnlich die Vorboten des Erbrechens (31), obwohl auch schon über Fälle berichtet worden ist, wo das Erbrechen ohne vorhergehende Übelkeit eintrat (73). Durch Bewegung ausgelöstes Erbrechen unterscheidet sich im Grund nicht vom Erbrechen anderer Genese (109).

Beim Brechakt spielt die somatische Muskulatur eine wichtige Rolle, wobei der Auswurf zum größten Teil durch die Kraft ausgetrieben wird, die das Diaphragma und die Bauchmuskulatur auf den Magen ausübt (80). Es hat sich im Tierversuch gezeigt, daß der Ablauf des Erbrechens nicht wesentlich beeinträchtigt wird, wenn die Innervation des Verdauungstraktes aufgehoben wird (11). Der Brechakt selbst besteht aus einer verstärkten Inspiration, einem Absinken des Diaphragmas, einer Kontraktion der Bauchmuskulatur und des Duodenums, einer Erschlaffung der Cardia und des Oesophagus, dem Verschuß der Glottis, dem Hochsteigen des weichen Gaumens und der Öffnung des Mundes (21, 84).

Übelkeit ist die bewußte Wahrnehmung von ungewöhnlichen Aktivitäten im Brechzentrum (80). Die Tatsache, daß Menschen mit totaler Gastrektomie Übelkeit empfinden können, spricht dagegen, daß eine Hemmung des Tonus

und der Motilität des Magens die notwendige Ursache für die Übelkeit darstellt.

Die Angaben über die kardiovaskulären Veränderungen bei der Reisekrankheit sind unterschiedlich. In verschiedenen Untersuchungen wird über einen Anstieg (31, 37) und eine Abnahme des Pulses (33) berichtet, ebenso wie über eine Zunahme (37) und einen Abfall des Blutdruckes (31, 103). Dagegen sind sich die meisten Autoren darüber einig, daß die Atemfrequenz beim Auftreten von Kinetosen ansteigt (29, 31, 100). Von den gastrointestinalen Symptomen sind die Abschwächung der Motilität und des Tonus des Magens (11, 31, 104) und die Salivation (33, 109) am häufigsten erwähnt.

Kinetosen können auch Veränderungen im Verhalten und in der Leistungsfähigkeit verursachen, z.B. Abnahme der Spontanität, Inaktivität (49), Depressionszustände und völlige Apathie (6). Darüber hinaus sind in der Literatur noch viele weitere unspezifische Symptome beschrieben wie ein allgemeines Krankheitsgefühl (49), flaves Geföhl in der Magengegend (109), Schläfrigkeit, Somnolenz (28, 109), Apathie (33, 49), Kopfschmerzen, vor allem im Bereich der Stirn (33, 49) und Angst (28).

2.4 Ätiologie

Verschiedene Arten von kinetischen Reizen kommen für die Auslösung von Kinetosen in Frage. So können Bewegungen von Schiffen (63), Zügen, Automobilen, Flugzeugen (93) und Raumschiffen (122) Bewegungskrankheiten hervorrufen. Sogar das Reiten auf Kamelen und Elephanten (80) ist als Ursache für Kinetosen beschrieben worden.

Isolierte Beschleunigungsabläufe wie eine lineare Beschleunigung oder eine Drehbewegung mit konstanter Geschwindigkeit (80) werden, soweit sie extreme Größenordnungen nicht überschreiten, komplikationslos toleriert.

Kombinierte Bewegungsabläufe dagegen, die als Coriolisbeschleunigungen bezeichnet werden, stellen starke vestibuläre Reize^{d_{an}} (82). Corioliskräfte (30) wurden von Schubert (96) 1931 beim Menschen als Ursache von Schwindel und Scheinbewegungsempfindungen bei Trudelbewegungen des Flugzeugs beschrieben. Gemeint sind diejenigen Trägheitskräfte, die einem rotierenden Körper positive oder negative Beschleunigungen erteilen, wenn eine zusätzliche Bewegung um eine zweite Achse erfolgt.

Corioliskräfte treten beim Autofahren z.B. auf, wenn beim Kurvenfahren oder beim Fahren über Kuppen oder Senken gleichzeitig ein Brems- oder Beschleunigungsmanöver stattfindet. Im Flugzeug kann durch rasante vertikale Beschleunigungen, die auftreten, wenn das Flugzeug in eine Vertikalbö gerät, oder durch Kopfbewegungen beim Kurvenflug Übelkeit hervorgerufen werden. Die wichtigsten Auslöser von Beschleunigungswerten auf Schiffen sind Bewegungen um die Querachse (Stampfen) und um die Längsachse (Rollen) sowie Vertikalbewegungen durch die Dünung. Die Bewegungsabläufe sind dabei immer kombiniert, so daß ständig Corioliskräfte auftreten (93).

Da der Corioliseffekt als Ursache von Orientierungsstörungen und Kinetosen vor allem beim Fliegen und in der Raumfahrt praktische Bedeutung gewinnt (12, 33, 35, 48, 60, 65, 82, 109), war er häufig Gegenstand experimenteller Untersuchungen. Solche experimentellen Coriolisbeschleunigungen können z.B. nach Lansberg (68) ausgelöst werden, wenn eine auf einem Drehstuhl sich drehende Versuchsperson aufgefordert wird, den Kopf auf die Brust zu senken und wieder hoch zu nehmen (13, 94).

Darüber hinaus ist in den letzten Jahren experimentell nachgewiesen worden (19, 20, 34), daß Kinetosen nicht an komplexe Körperbeschleunigungen gebunden sind, sondern auch optisch induziert werden können. Bei Testpersonen kann durch Kopfbewegungen eine Bewegungskrankheit hervorgerufen werden, wenn vorher durch optokine-

tische Reizung, z.B. durch Drehung eines umgebenden Streifen-Zylinders, die Illusion einer Eigendrehung visuell ausgelöst wurde. Solche durch Kopfbewegung bei Umweltrotation auftretenden Coriolisbeschleunigungen nennt man Pseudocorioliseffekte. Bezüglich der Kippempfindung und der vegetativen Symptome gleichen sich Pseudocorioliseffekte und echte vestibuläre Corioliseffekte.

Die Notwendigkeit der vestibulären Stimulation für die Auslösung einer Bewegungskrankheit zeigt sich in der Tatsache, daß bei Menschen mit einem funktionellen Ausfall des Gleichgewichtsorgans keine Kinetosen auftreten (63, 87, 101). Die Frage, ob die Otholiten oder die Bogengänge oder beide die eigentlichen Rezeptoren bei der Entstehung der Reisekrankheit darstellen, ist oft untersucht und diskutiert worden (22, 26, 86, 109), ohne daß eine allgemeine Übereinstimmung zustande gekommen wäre.

Einen wichtigen Einfluß auf die Entwicklung einer Kinetose übt das Sehen aus. Visuelle Informationen, die mit den Informationen vestibulärer oder anderer sensorischer Rezeptoren übereinstimmen, können das Auftreten von Bewegungskrankheiten verhindern, allerdings nur, wenn der Körper, bzw. der Kopf nicht fixiert sind, wenn die visuelle Information also einen Einfluß auf die Kopfbewegungen ausüben kann (61, 75, 108). Auf der anderen Seite können visuelle Informationen, die nicht mit den Informationen vestibulärer oder anderer sensorischer Rezeptoren übereinstimmen, die Entstehung einer Reisekrankheit begünstigen (64, 75).

Das Kleinhirn spielt bei der Auslösung von Kinetosen ebenfalls eine bedeutende Rolle. Verschiedene Autoren beobachteten bei Hunden nach Entfernung des vestibulären Teils des Cerebellums, der Uvula und des Nodus, eine stark reduzierte Anfälligkeit gegenüber Kinetosen (4, 113),

während die Exstirpation anderer Kleinhirnareale darauf keinen Einfluß hatte.

Der eigentliche zentralnervöse Mechanismus bei der Entstehung der Reisekrankheit ist bis heute noch nicht restlos geklärt. Man vermutet aber, daß es durch die Reizung der Labyrinth zu einer Erregung der Vestibulariskerne kommt. Darüber hinaus werden wahrscheinlich auch die Olfaktorius-, Augenmuskel-, Vagus- und andere Kerngebiete stimuliert und dadurch die vegetativen Symptome einer Kinetose ausgelöst (46, 72). Vegetative Tonuslage, psychische Grundhaltung (67, 107) sowie propriozeptorische, Geschmacks- und Geruchseindrücke können diesen Ablauf begünstigen (7, 42, 45).

Das eigentliche Koordinationszentrum des Brechvorganges scheint das in der lateralen Formatio reticularis nahe dem Fasciculus solitarius gelegene Brechzentrum darzustellen. Ausgelöst wird das Erbrechen bei Kinetosen offensichtlich auch durch Impulse, die von der an der Oberfläche der Medulla oblongata in der Area postrema gelegenen sogenannten chemorezeptiven Triggerzone zum Brechzentrum gelangen (112).

2.5 Habituation

Es ist bekannt, daß bei den meisten Menschen und Tieren die Anfälligkeit gegenüber Kinetosen abnimmt, wenn sie wiederholt oder fortwährend Coriolisreizen ausgesetzt sind (35, 70, 83). Die Gewöhnung an ganz bestimmte Bewegungen schützt aber nicht unbedingt vor andersartigen kinetischen Reizen. So hat man beobachtet, daß Seeleute, die sich an die Bewegungsimpulse auf einem Schiffstyp gewöhnt hatten, beim Wechsel auf ein größeres oder kleineres Schiff wieder von neuem von der Seekrankheit befallen wurden.

Die Habituation an einen Stimulus kann sogar zu einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber einem anderen

Reiz führen. Beispielsweise traten bei Versuchspersonen, die sich zwei Tage lang in einem sich langsam drehenden Raum ("slow rotating room") aufgehalten hatten und sich an den kinetischen Reiz gewöhnt hatten, Kinetose-symptome auf, als sie sich nach Beendigung der Rotation normal in einer statischen Umgebung bewegten (47).

Andererseits ist es aber möglich, eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Bewegungsreizen dadurch abzumildern, daß man die anfälligen Personen schrittweise zunehmend starken Coriolisbeschleunigungen aussetzt. So konnten z.B. Flugschüler, die an der Luftkrankheit litten, durch wiederholte Einwirkung von massiven experimentell erzeugten Coriolisreizen von ihrem Leiden befreit werden (35). Habituationseffekte treten umso langsamer auf und verschwinden umso schneller, je größer die Anfälligkeit gegenüber Kinetosen ist (83).

2.6 Prophylaxe und Therapie

Die beste Vorsorge und Therapie der Reisekrankheit ist die Vermeidung von übermäßigen Coriolisreizen. Wo dies nicht möglich ist, stehen verschiedene andere Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung.

2.6.1 Allgemeine Prophylaxe

Die Meinungen über die beste Körperhaltung gehen auseinander. Es wird angegeben, daß eine liegende Körperhaltung am empfehlenswertesten zur Verhinderung von Kinetosen sei (9, 75). Wie oben schon angeführt, kann die Anfälligkeit gegenüber Bewegungskrankheiten durch visuelle Informationen, die mit den vestibulären Empfindungen in Übereinstimmung stehen, gemildert werden, wenn die freie Beweglichkeit des Kopfes nicht behindert ist. Umgekehrt ist es aber vorteilhafter, den Bewegungsspielraum des Kopfes einzuschränken, wenn die

Informationen des Auges nicht mit denen des Gleichgewichtsorgans übereinstimmen. Andernfalls würden bei Kopfbewegungen auch noch zusätzliche Beschleunigungen auftreten. So ist es ratsam, sich auf Schiffen bei starkem Seegang an Deck aufzuhalten und den Horizont zu beobachten (54), unter Deck aber die Augen geschlossen zu halten und den Kopf zu fixieren, da dort die Bewegungen des Schiffes nur vestibulär, nicht aber mit den Augen wahrgenommen werden. Ein künstlicher Horizont als Ersatz für den natürlichen Horizont kann die optische Kontrolle von kinetischen Reizen aufrecht erhalten und Kinetosen verhindern.

Die Medikamente, die zur Therapie der Reisekrankheit eingesetzt werden, stammen im wesentlichen aus folgenden Arzneimittelgruppen: Cholinolytika, Antihistaminika und Neuroleptika (66).

2.6.2 Therapie mit Cholinolytika

Davon sind die Belladonna - Alkaloide schon am längsten im Gebrauch. Hyoscin(Skopolamin) hat von den Cholinolytika zwar den besten antiemetischen Effekt (17, 18, 43, 55, 102, 117, 119, 120), aber auf der anderen Seite auch ausgeprägte Nebenwirkungen wie starke Sedierung, Schleier vor den Augen, Mundtrockenheit (27, 118), Beeinträchtigung des Kurzzeitgedächtnisses. Die wiederholte Anwendung von Skopolamin über mehrere Tage führt zu einem Dämmerzustand mit Apathie und nachfolgender retrograder Amnesie, in manchen Fällen sogar zu Halluzinationen (26).

Atropin, ein Racemat aus D- und L-Hyoscyamin, hat einen antiemetischen Effekt, der vor allem zentral bedingt ist (66). Es hat sich in vielen Untersuchungen als ein wirksames Präparat zur Therapie von Kinetosen erwiesen (55, 102). Wegen seiner Nebenwirkungen wie Trockenheit von Mund und Nase, Akkommodationsstörungen,

Photophobie, Tachykardie, Erhöhung des Augeninnendruckes bei Glaukompatienten, Miktionsstörungen bei Prostatahypertrophie wurde die Substanz bei der Therapie der Reisekrankheit zunehmend von den Antihistaminika verdrängt.

1919 gelang es Stoll mit einer besonders schonenden Methode, die Racemisierung (Atropinbildung) bei der Belladonna - Extraktion zu verhindern und somit die Gesamtalkaloide in ihrer linksdrehenden Konfiguration zu gewinnen. Die so erhaltenen natürlichen Alkaloide (Bellafofin^R) bestehen zum weitaus größten Teil aus L-Hyoscyamin, daneben noch aus geringen Mengen der übrigen Belladonna - Alkaloide, besonders Skopolamin. Da die parasympatholytische Wirkung des Atropins fast ausschließlich auf seinem Gehalt an L-Hyoscyamin beruht, bezüglich toxischer Effekte zwischen beiden Konfigurationen aber keine quantitativen Unterschiede bestehen, erweist sich Bellafofin im Vergleich zu Atropin als doppelt so wirksam (62, 89) und in therapeutisch äquivalenten Dosen nur halb so toxisch. Der antiemetische Effekt ist in mehreren Untersuchungen nachgewiesen worden (97, 105). Smith und Hemingway (102) führten den experimentellen Nachweis der antivertiginösen Wirkung von L-Hyoscyamin, Holling et al. (55) berichten über gute Erfolge bei der Therapie der Seekrankheit mit diesem Medikament. Nach Gruhler (52) ist eine Kombination aus L-Hyoscyamin und Skopolamin den Antihistaminika bei der Behandlung schwerer Fälle von Seekrankheit überlegen.

2.6.3 Therapie mit Antihistaminika

1947 brachte ein Zufall die Entdeckung, daß gewisse Antihistaminika bei der Therapie von Kinetosen erfolgreich angewandt werden können. Seitdem haben Präparate dieser Gruppe, vor allem Meclicin und Dimenhydrinat, die Belladonna - Alkaloide aus der Behandlung der Reisekrankheit

teilweise verdrängt.

Dimenhydrinat erwies sich in vielen Untersuchungen als besonders wirksam. Vor allem amerikanische Militär-Ärzte, deren Streitkräfte vielfach amphibische Operationen durchführten, haben günstige Erfahrungsberichte vorgelegt. So fanden Gay und Carliner (41) an großen Fallzahlen, daß die seekranken Mannschaften eines Truppentransporters zu einem hohen Prozentsatz durch dieses Präparat von ihrem Leiden befreit wurden. Ähnliche Erfolge meldet Chinn (24, 25) bei der Betreuung seekranker Soldaten.

In einer Literaturübersicht der Jahre 1954 - 1964 erwies sich nach Wood et al. (120) Dimenhydrinat als eines der besten Medikamente gegen Kinetosen. In einer ähnlichen Untersuchung kommen Brand und Perry (16) zu dem gleichen Ergebnis. Menges (76) errechnete in einer statistischen Prüfung von 5 verschiedenen Untersuchungen mit 382 Fällen für Dimenhydrinat eine Erfolgsquote von 88 % bei der Behandlung der Reisekrankheit. Auf eine ähnlich gute Wirksamkeit kamen Wood et al. (121) in einer Computer - Literatúrauswertung. Danach war Dimenhydrinat in 73 % der Fälle erfolgreich.

Die gute antivertiginöse Wirkung bestätigte sich in vielen experimentellen Untersuchungen (71, 72, 116). Auch bei experimentell durch optisch induzierte Pseudocoriolisefekte ausgelösten Kinetosen wurden die Übelkeit, die Scheinkippempfindungen und der Schwindel durch Dimenhydrinat gehemmt (17, 18).

Leider können die Antihistaminika trotz ihrer guten Wirksamkeit auf Grund ihrer Nebenwirkungen nicht jedem Reisenden verordnet werden. Während eine geringe Mundtrockenheit kaum als störend empfunden wird, verbietet die meist auftretende teilweise erhebliche Müdigkeit und Abgestumpftheit (2, 90, 120) die Anwendung z.B. bei Fahrzeugführern. So sehen Luftfahrtgesellschaften im allgemeinen ihr Personal als nicht dienstfähig an, wenn es unter dem Einfluß von Antihistaminika steht (98).

Außerdem sind Antihistaminika während des ersten Drittels der Gravidität kontraindiziert (66).

2.6.4 Therapie mit Neuroleptika

Aus der Gruppe der Neuroleptika wird Promethacin am häufigsten zur Therapie von Kinetosen eingesetzt. Obwohl auch für dieses Präparat eine gute Wirksamkeit nachgewiesen ist (121), ist die Indikation wegen der Nebenwirkungen stark eingeschränkt. Promethacin verursacht eine noch erheblichere Müdigkeit als die Antihistaminika (es wird auch als präoperatives Sedativum eingesetzt).

Diese Probleme lassen es als begrüßenswert erscheinen, daß bei der Entwicklung eines Psychopharmakons (PB 795) ohne sedierende Nebenwirkungen ein antiemetischer Effekt gefunden wurde. Die Substanz 1- (4-Amino-3-bromphenyl)-1-cyclohexyl-4-pyrrolidino-1-butanol, die zunächst als Antidepressivum eingestuft worden war, fiel auf Grund ihrer ausgeprägten Schutzwirkung gegen die durch Stress - Situation bei Ratten hervorgerufenen Magenulcera auf. In weiteren Tierversuchen ergab sich eine starke zentral - und schwache peripher - anticholinerge Wirkung und eine Hemmung sowohl des zentral (durch Apomorphin) als auch des peripher (durch Kupfersulfat) induzierten Erbrechens (69).

3.0 Aufgabenstellung

Aus den einleitenden Kapiteln geht hervor, daß Kinetosen in der Praxis sehr häufig vorkommen. Bei der Therapie der Reisekrankheit treten allerdings Schwierigkeiten auf, die vor allem mit den Nebenwirkungen der angewandten Präparate zusammenhängen.

Gleichzeitig lag bisher keine zufriedenstellende Methode vor, um den antivertiginösen Effekt der Medikamente genau zu bestimmen.

Durch ein neuartiges Gerät zur langfristigen Erzeugung eines kalorischen Nystagmus ist es uns nun möglich, die zentrale Dämpfung der Vestibularis-erregung kontinuierlich über längere Zeit zu verfolgen.

Die Entwicklung der Substanz PB 795, die gegenüber den bisher zur Therapie von Kinetosen gebräuchlichen Neuroleptika den Vorteil fehlender sedierender Nebenwirkungen hat, veranlaßte uns zu der Untersuchung, inwieweit dieses Medikament im Vergleich mit Standardpräparaten der Antihistaminikagruppe (Vomex A^R = Dimenhydrinat) und der Belladonna - Alkaloide (Bellafofin^R = L-Hyoscyamin) einen kalorisch erzeugten Nystagmus zu senken und die vegetativen Symptome einer experimentell ausgelösten Kinetose zu beeinflussen vermag.

4.0 Versuchsmethode

4.1 Versuchspersonen

Unsere Untersuchung der Wirkung von Dimenhydrinat, L-Hyoscyamin und PB 795 auf den experimentell erzeugten Nystagmus umfaßte 21 Normalpersonen, überwiegend Medizinstudenten. Davon waren 6 weiblichen und 15 männlichen Geschlechts mit einem Durchschnittsalter von 25 Jahren und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 75 kg. Alle Teilnehmer wurden vor Beginn der Experimente nach früheren Erkrankungen von Gehör und Gleichgewichtssinn befragt. Kontraindikationen gegen die zu untersuchenden Medikamente, vor allem Herz-Kreislaufferkrankungen und Glaukom, wurden ausgeschlossen. Zusätzlich wurde eine Ohrenspiegelung durchgeführt, um etwa vorhandenes Cerumen zu entfernen. Personen, bei denen das Elektronystagmogramm eine abnorm geringe oder starke vestibuläre Reaktion aufwies, wurden von vornherein nicht in die Untersuchung aufgenommen. Schließlich mußte gewährleistet sein, daß die Probanden während der Versuche nicht unter dem Einfluß anderer Medikamente standen und sich in gut ausgeruhtem und völlig Alkohol-freiem Zustand befanden.

4.2 Erster Versuchsteil: Erzeugung eines kalorischen Nystagmus

4.2.1 Reizmethode

Die Wirkungen antiverdiginöser Medikamente auf einen experimentell erzeugten Nystagmus wurden häufig erforscht (10). Dabei war der Drehstuhl das meist verwendete Untersuchungsgerät wegen der genauen Dosierbarkeit des Reizes, nämlich der Beschleunigung. Die Dauer der Reizapplikation ist aber auf wenige Minuten begrenzt, weil die Umdrehungsgeschwindigkeit des Drehstuhls sonst zu hoch wird. Der Wirkungsverlauf des Medikaments wird dann durch wiederholte Beschleunigungsreize im Abstand von einer Viertel, halben oder ganzen Stunde punktuell gemessen.

Mit der kalorischen Labyrinthreizung kann über längere Zeit ein Nystagmus erzeugt werden. Eine solche kalorische Dauerreizung wurde jedoch bisher selten durchgeführt, weil es schwierig ist, das aus dem Gehörgang herausfließende Wasser so abzuleiten, daß die Versuchsperson nicht naß wird. Sie müßte außerdem völlig ruhig liegenbleiben, was für die Dauer einer Langzeituntersuchung kaum möglich ist.

Durch die Entwicklung eines halbgeschlossenen Wasserkreislaufsystems, des sogenannten "Thermostimulators", steht uns nun erstmals eine neuartige und in der Handhabung äußerst einfache Methode der kalorischen Langzeitreizung zur Verfügung (92). Bei dieser Vorrichtung wird durch ein hauchdünnes Bläschen aus Silikongummi, das im knöchernen Gehörgang liegt, Wasser geleitet, ohne daß es mit der Gehörgangswand in Berührung kommt. Abbildung 1 zeigt schematisch den Versuchsaufbau. Ein Schlauch A führt Wasser zu, durch einen Schlauch B, der konzentrisch im Schlauch A liegt, wird das Wasser wieder abgeführt. Über Schlauch A ist das hauchdünne Bläschen C gezogen und wasserdicht verklebt (gestrichelte Linie). Da das Kaliber des Wasser zuführenden Schlauches deutlich größer ist als das Kaliber des Wasser abführenden Schlauches, muß innerhalb des Bläschens ein Überdruck entstehen. Dieser liegt zwischen 80 und 120 mm Hg und dehnt das Bläschen aus, so daß es sich an die Gehörgangswand anschmiegt (durchgezogene Linie). Das Bläschen ist an der Spitze verstärkt, damit es sich nicht nach vorne zum Trommelfell hin ausdehnen kann.

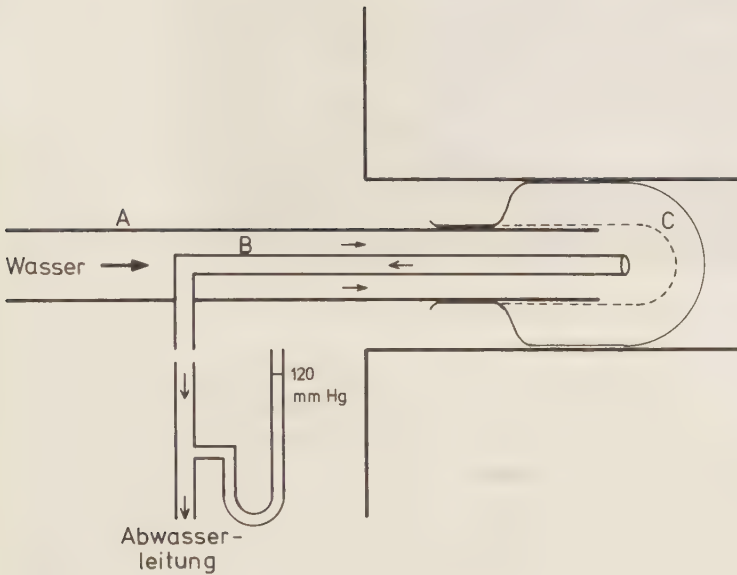


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Aufbaus und der Funktionsweise des "Thermostimators"

Abbildung 2 zeigt das Bläschen in Ruhe, Abbildung 3 unter Druck stehend.

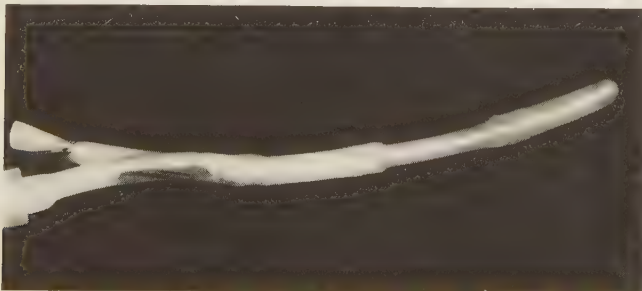


Abbildung 2: "Thermostimulator" in Ruhestellung

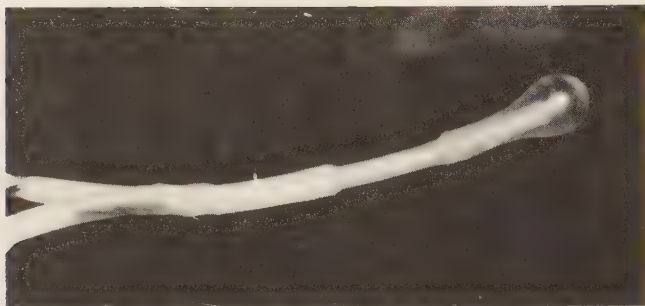


Abbildung 3: "Thermostimulator" bei Wasserdurchfluß

Der "Thermostimulator" kann auf Grund seiner Elastizität ohne Hilfsmittel in den Gehörgang eingeführt werden. Er wird so lange vorgeschoben, bis eine Marke am "Thermostimulator" in Höhe des Tragus liegt. Dann ist gesichert, daß das Bläschen im knöchernen Gehörgang liegt, das Trommelfell aber noch nicht berührt. Wenn Wasser unter Druck in den "Thermostimulator" geleitet wird, legt sich das Bläschen der Gehörgangswand an. Die untersuchte Person verspürt einen leichten Druck und hört ein (mehr oder weniger starkes) Rauschen. Das Rauschen rührt daher, daß im Wasser bei der Umkehr der Strömungsrichtung Wirbel entstehen. Der Spülvorgang wird deutlich angenehmer empfunden als die direkte Wasserspülung nach Hallpike, vor allem bei der Wassertemperatur von 44°C . Dehnt sich das Bläschen unter Druck auf, so verringert sich wie bei einem Luftballon die Wandstärke. Dadurch wird der thermische Widerstand der Bläschenwand kleiner. Durch Bestreichen des Gummibläschens mit einem geeigneten Elektrodengelee werden Unterschiede in der Beschaffenheit der Gehörgangswand, die mehr trocken, feucht oder fett sein kann und ihrer Behaarung, in der sich sonst isolierende Luftkammern bilden, weitgehend aufgehoben. Der "Thermostimulator" sitzt bei aufgedehntem Bläschen

so fest im Gehörgang, daß eine Kopfbewegung des Untersuchten oder eine Wackelbewegung des Untersuchenden keine Veränderung der Lage bewirkt. Die Temperatur des durch den "Thermostimulator" strömenden Wassers wurde in unserem Versuch durch einen elektronisch geregelten Durchlauferhitzer ("Variotherm" von der Firma Athmos) mit einer Genauigkeit von 0,1 Grad Celsius konstant gehalten.

4.2.2 Nystagmusaufzeichnung und -auswertung

Den mit dem "Thermostimulator" erzeugten kalorischen Nystagmus registrierten wir mit Hilfe eines Elektronystagmographie-Apparates der Firma Schwarzer. Grundlage des Verfahrens ist die elektronystagmographische Potentialdifferenz zwischen positiv geladener Kornea und negativ geladener Retina der Augäpfel. Wir leiten sie ab über zwei Silber-Silberchlorid-Elektroden, die mit elektrisch leitendem Gelee überzogen und an beiden Schläfen in Augenhöhe angeklebt sind. Bei jeder Drehbewegung der Bulbi gegenüber der ursprünglichen Achsenstellung ändert sich die abgegriffene Potentialdifferenz und zwar proportional zum Winkel der Augenabweichung von der Mittellinie.

Nach elektronischer Verstärkung an einem Impedanzwandler zeichnet dann ein EKG-Direktschreiber mit einer Papier-Durchlaufgeschwindigkeit von zehn Millimeter pro Sekunde die Nystagmusschläge mit ihren langsamen und schnellen Phasen als fortlaufende Kurve nach. Abbildung 4 zeigt den typischen Verlauf einer Nystagmuskurve.

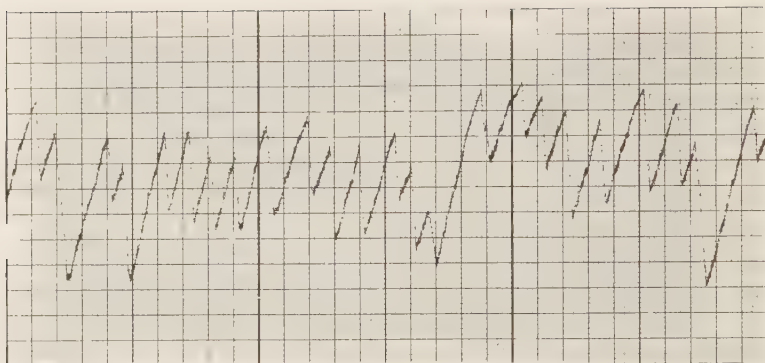


Abbildung 4: Das Nystagmogramm

Nach einer Gradeichung am Anfang des Versuchs kann man die Befunde auch in Absolut-Werten beschreiben.

Als Maß für die Nystagmusstärke wurde in jeder Versuchsminute in einem Intervall von 10 Sekunden die Summe der Winkelgeschwindigkeiten der langsamen Phase bestimmt und daraus die Winkelgeschwindigkeit pro Sekunde errechnet.

4.2.3 Applikation und Dosierung der Medikamente

Mit dieser Methode wurde im ersten Versuchsteil ein kalorischer Nystagmus über eine Zeit von 65 Minuten erzeugt. Die drei Medikamente wurden intravenös appliziert, um einen möglichst raschen Wirkungseintritt zu erreichen und die Wirkung auf den Nystagmus möglichst lange verfolgen zu können, L-Hyoscyamin in einer Dosierung von 0,0625 $\frac{\text{mg}}{\text{kg}}$ Körpergewicht, PB 795 von 0,12 $\frac{\text{mg}}{\text{kg}}$ Körpergewicht und Dimenhydrinat von 1,2 $\frac{\text{mg}}{\text{kg}}$ Körpergewicht bei fünfzehn Versuchspersonen. Die geringere Zahl der Versuchspersonen, die mit Dimenhydrinat untersucht wurden, kommt dadurch zustande, daß nach sechs

Versuchspersonen die Dosierung des Präparates heraufgesetzt wurde, weil wir feststellten, daß eine Dosierung von 1,0 mg/kg Körpergewicht zu gering war.

4.2.4 Versuchsdurchführung

Die Prüfung unserer drei Präparate erfolgte nach den Regeln des doppelten Blindversuches, so daß also weder die Testpersonen, noch der Untersucher den Inhalt der verwendeten Proben kannten. Bei jedem Probanden wurden je drei Medikamentversuche und ein Placeboversuch durchgeführt. Die Reihenfolge der Versuche war randomisiert (siehe Tabelle 1), um eine Beeinflussung der Versuchsergebnisse durch Lernvorgänge und Habituationseffekte zu vermeiden. Da gerade bei diesen Versuchen der Gewöhnungseffekt sehr groß sein kann (v.Lieven und Voigt (72) : 30 %), wurde ein zusätzlicher Placeboversuch an den Anfang einer jeden Versuchsreihe gestellt. Damit konnte der Ausgangswert bei jeder Versuchsperson festgehalten werden.

Die allgemeinen Begleitumstände wurden möglichst standardisiert. Insbesondere wurden die Experimente nur an Normalpersonen, die in keiner Weise beeinträchtigt waren und zu üblicher Tageszeit vorgenommen. Um Restwirkungen des vorangehenden Pharmakons auf das Ergebnis der nächsten Versuche möglichst aus dem Weg zu gehen, wurde zwischen den einzelnen Versuchen ein freier Zeitraum von wenigstens zwei Tagen eingelegt. Andererseits wurde bei den einzelnen Arzneimittelprüfungen ein Höchstabstand von vier Tagen eingehalten, so daß Änderungen im Zustand des Gleichgewichtsorgans, wie sie längerfristig auftreten können, keine wesentliche Rolle spielten.

Der einzelne Versuch begann damit, daß wir den Probanden auf der Untersuchungsfläche mit 30° angehobenem Kopfteil bequem lagerten, die Schläfenelektroden an-

Nummer der Versuchsperson	1. Versuch	2. Versuch	3. Versuch	4. Versuch	5. Versuch
1	Placebo	Vomex A	Placebo	Bellafolin	PB 795
2	Placebo	PB 795	Placebo	Vomex A	Bellafolin
3	Placebo	Vomex A	PB 795	Placebo	Bellafolin
4	Placebo	Bellafolin	Vomex A	Placebo	PB 795
5	Placebo	PB 795	Placebo	Vomex A	Bellafolin
6	Placebo	Vomex A	PB 795	Placebo	Bellafolin
7	Placebo	Vomex A	Placebo	Bellafolin	PB 795
8	Placebo	PB 795	Vomex A	Bellafolin	Placebo
9	Placebo	PB 795	Bellafolin	Placebo	Vomex A
10	Placebo	Bellafolin	Vomex A	Placebo	PB 795
11	Placebo	Vomex A	Bellafolin	Placebo	PB 795
12	Placebo	Bellafolin	PB 795	Placebo	Vomex A
13	Placebo	Vomex A	PB 795	Placebo	Bellafolin
14	Placebo	Vomex A	Placebo	PB 795	Bellafolin
15	Placebo	PB 795	Placebo	Vomex A	Bellafolin
16	Placebo	PB 795	Vomex A	Placebo	Placebo
17	Placebo	Bellafolin	PB 795	Placebo	Vomex A
18	Placebo	PB 795	Bellafolin	Vomex A	Placebo
19	Placebo	Bellafolin	Vomex A	PB 795	Placebo
20	Placebo	PB 795	Bellafolin	Vomex A	Placebo
21	Placebo	Placebo	Vomex A	PB 795	Bellafolin

Tabelle 1: Die Verteilung der Medikamenten- und Placeboversuche bei den einzelnen Versuchspersonen

legten und prüften, ob die Aufzeichnung im Nystagmographen einwandfrei funktionierte. Anschließend wurde die Eichung des Nystagmographen vorgenommen, indem die Testperson bei laufendem Apparat und ohne den Kopf zu bewegen abwechselnd zwei Markierungspunkte an der Decke über sich fixierte, wobei die Augen jeweils einen Winkel von 20° beschrieben. Nach dem Einführen des "Thermostimulators" in den Gehörgang wurde nun bei der dem Körper entsprechenden Wassertemperatur von 37°C , die keinen vestibulären Reiz darstellt, der Druck im Irrigator stufenlos erhöht, bis das Bläschen nach den Angaben der Versuchsperson spürbar aber nicht unangenehm fest saß. Traten auch in den nächsten Minuten keine Mißempfindungen auf, die eine Änderung erforderten, stellten wir die Reiztemperatur auf 30°C um, verließen den Versuchsraum und begannen sofort mit der Dauerregistrierung der vestibulären Reaktion des Probanden, der mit geöffneten Augen in der völlig abgedunkelten Versuchskammer zurückblieb. Die Aufmerksamkeit der Versuchspersonen hielten wir mit einem "Programm" aus Musik, Tagesnachrichten und Rechenaufgaben aufrecht.

Genau 20 Minuten nach Versuchsbeginn verabreichten wir die Medikamente bzw. das Placebo durch intravenöse Injektion. Dabei mußte der Proband die Augen schließen bis der Untersucher den Untersuchungsraum wieder verlassen hatte, um Änderungen des Nystagmus durch Lichteinwirkung möglichst gering zu halten. Nach 65 Minuten wurde die kalorische Reizung beendet und der Thermostimulator wieder aus dem Gehörgang des Probanden entfernt.

Unmittelbar nach Verlassen des Untersuchungsraumes wurden die Versuchspersonen nach eventuellen Nebenwirkungen der injizierten Medikamente befragt.

4.3 Zweiter Versuchsteil: Erzeugung einer Kinetose

4.3.1 Experimentelle Coriolisreizung

Eine Kinetose mit Übelkeit und Erbrechen kann durch die Einwirkung von kombinierten Beschleunigungsreizen (Coriolisbeschleunigungen) auf das Gleichgewichtsorgan hervorgerufen werden (68, 77, 94). Kombinierte Beschleunigungen lassen sich im Experiment durch Rotation der Versuchsperson und gleichzeitige Kopfbewegung erzielen. Solche experimentellen Coriolisreize ermöglichen eine vergleichende Untersuchung mehrerer Medikamente unter gleichen reproduzierbaren Bedingungen.

In unserer Versuchsanordnung wurden die ersten sechs Probanden nach einer Ruhepause von 20 Minuten im Anschluß an den kalorischen Langzeitreiz auf einem elektrisch angetriebenen Drehstuhl zunächst mit einer Beschleunigung von $3^{\circ}/\text{sec}^2$ nach rechts gedreht. Nach 4,5 Minuten konstanter Drehung mit der Endgeschwindigkeit von $130^{\circ}/\text{sec}$ wurde der Drehstuhl mit einer Verzögerung von $4^{\circ}/\text{sec}^2$ abgebremst. Dabei führten die Versuchspersonen in den ersten 3 Sekunden dreimal eine Kopfbewegung von 90° um eine frontale Achse aus.

Da bei den ersten sechs Probanden mit dieser Versuchsmethode nur leichte bis mäßige Kinetosen ausgelöst werden konnten, entschlossen wir uns, den kinetischen Reiz zu erhöhen. Die letzten fünfzehn Versuchspersonen wurden - ebenfalls 20 Minuten nach Beendigung der kalorischen Prüfung - zunächst mit einer Beschleunigung von $6^{\circ}/\text{sec}^2$ nach rechts auf eine Endgeschwindigkeit von $180^{\circ}/\text{sec}$ gedreht. Nach 35 Sekunden konstanter Drehung wurde der Drehstuhl mit einer Verzögerung von $4,5^{\circ}/\text{sec}^2$ abgebremst, wobei die Probanden während der ersten 10 Sekunden zehnmal

eine Kopfbewegung von 90° um eine frontale Achse ausführten. Sofort nachdem der Drehstuhl zum Stillstand gekommen war, schloß sich in gleicher Weise eine zweite Rotationsphase in Gegenrichtung nach links an. Direkt anschließend wurden die Versuchspersonen nochmals nach rechts gedreht, die Rotation wurde diesmal aber ohne Kopfnicken abrupt beendet.

Während der Coriolisuntersuchung, die in einer erleuchteten Kabine stattfand, hatten die Probanden ihre Augen geöffnet. Die Kopfbewegungen wurden vor dem Beginn eines jeden einzelnen Versuches eingeübt und ihre Ausführung bei der Drehprüfung vom Untersucher kontrolliert.

Als Maßstab für die bei einer Kinetose auftretenden Reaktionen stehen mehrere Parameter zur Verfügung wie Blässe, Schweißausbruch, Übelkeit, Erbrechen, Atembeschleunigung, Salivation. Allen gemeinsam ist aber die starke inter- und intraindividuelle Schwankungsbreite. Es erschien uns daher ratsam, mehrere Parameter zur Untersuchung der vegetativen Reaktionen heranzuziehen:

den psychogalvanischen Reflex (PGR), die Schweißsekretion und subjektiven Symptome.

4,3,2 Psychogalvanischer Hautreflex (PGR)

Beim psychogalvanischen Hautreflex (skin resistance response) erfolgt 1,5 bis 3,5 Sekunden nach der Reizeinwirkung ein plötzlicher Abfall des Hautwiderstandes (110), der je nach Reizintensität einige Hundert Ohm bis mehrere Tausend Ohm betragen kann. Die Widerstandsabnahme erreicht schon nach wenigen Sekunden ein Maximum. Danach nimmt der Widerstand der Haut wieder langsam zu bis das Ausgangsniveau wieder erreicht ist (siehe Abbildung 5). In ver-

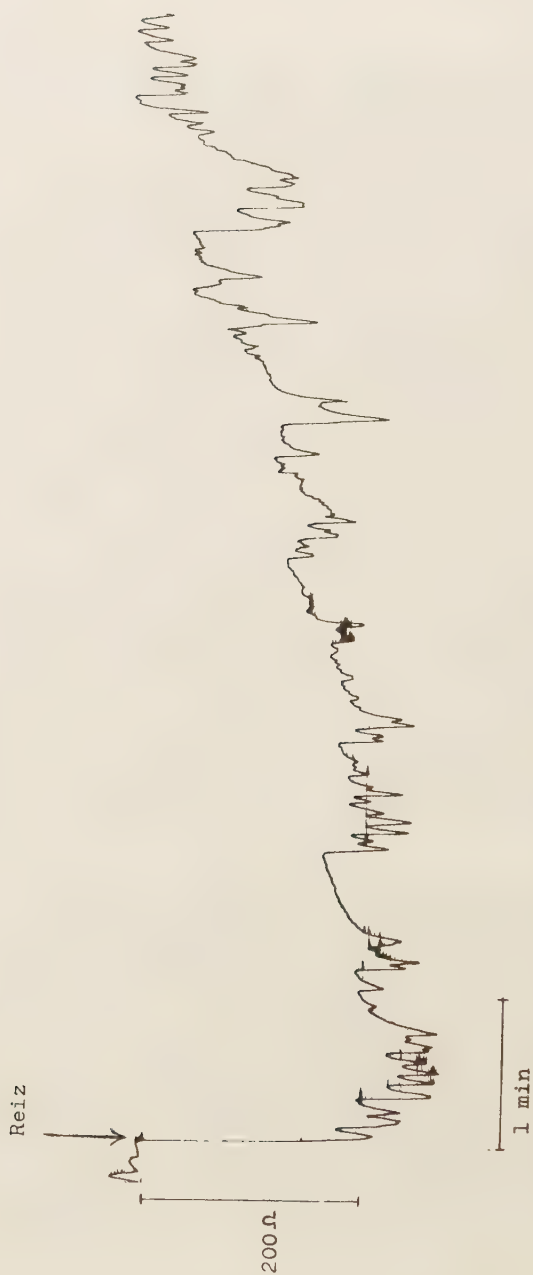


Abbildung 5: Psychogalvanischer Reflex

schiedenen experimentellen Coriolisprüfungen wurde ein Abfall des PGR nachgewiesen. Dabei korrelierte die Änderung des Hautwiderstandes mit dem Schweregrad der hervorgerufenen Kinetose (5, 39, 86).

Der PGR wurde während unserer gesamten Coriolisuntersuchung mit zwei Silber- Silberchloridelektroden an der Handfläche abgeleitet und auf einem Schreiber aufgezeichnet. Die Elektroden hatten einen Durchmesser von 0,8 cm und waren am Handballen und am Endglied des Mittelfingers der linken Hand angebracht. Diese Hautflächen wurden vor dem Anlegen der Elektroden gründlich mit Wasser gereinigt. Die Hautwiderstandsänderung wurde über eine Wheatstonesche Brücke bei einem konstanten Strom von $8 \mu\text{A}$ gemessen. Die Eichung des Schreiberausschlags erfolgte mit vorgeschalteten Meßwiderständen bei liegenden Elektroden. Um sowohl die Amplitude als auch die Dauer des PGR zu erfassen, wurde als Maß für die Stärke des Psychogalvanischen Reflexes die Fläche, die von der Kurve der Widerstandsänderung umschlossen ist, mit dem Planimeter ausgemessen.

4.3.3 Schweißsekretion

Um den während des Coriolisreizes auftretenden Schweißausbruch zusätzlich zu messen, wischten wir unmittelbar nach dem Ende der letzten Rotationsphase auf einer durch eine Schablone abgegrenzten und vor Versuchsbeginn gründlich gereinigten Stirnfläche von 50 cm^2 mit einem kleinen Wattebausch den Schweiß ab. Dieses Wattestückchen legten wir in ein Reagenzglas mit 2 ml destilliertem Wasser und bestimmten die Natriumkonzentration dieser Lösung mit dem Flammenphotometer (Typ: Eppendorf-Flammenphotometer).

4.3.4 Subjektive Symptome

Kurz nach Versuchsende wurden die während des Drehversuchs aufgetretenen Beschwerden in Anlehnung an einen von amerikanischen Luftfahrtmedizinern (50) ausgearbeiteten Symptomenschlüssel auf einem Fragebogen erfaßt (siehe Tabelle 2). Dabei erhielten die einzelnen Kinetosesymptome entsprechend ihrem Schweregrad 1 - 16 Punkte. Allgemeine Symptome (Magendruck, Hitzegefühl, Kopfschmerzen) wurden mit einem Punkt, leichte Symptome (Blässe, Schweißausbruch und Benommenheit in leichter Form) mit 2 Punkten, mäßige Symptome (leichte Übelkeit, Blässe, Schweißausbruch und Benommenheit in mäßiger Form) mit 4 Punkten, ausgeprägte Symptome (mäßige Übelkeit, Blässe, Schweißausbruch und Benommenheit in starker Form) mit 8 Punkten und schwere Symptome (starke Übelkeit, Brechreiz, Würgen und Erbrechen) mit 16 Punkten bewertet. Die Ausprägung der Blässe wurde im Fragebogen nicht von den Probanden selbst, sondern vom Untersucher beurteilt. Versuche, bei denen die Coriolisreizung wegen eingetretenen Erbrechens des Probanden vorzeitig abgebrochen werden mußte, wurden zusätzlich mit 20 Punkten bewertet. Dieses System zur Auswertung der subjektiven Kinetosesymptomatik ist in den letzten Jahren in verschiedenen Untersuchungen angewandt worden (71,72).

Magendruck	☐			
Hitzegefühl	☐			
Kopfschmerzen	☐			
leichter Schweißausbruch	☐	mäßiger Schweißausbruch	☐	starker Schweißausbruch ☐
leichte Benommenheit	☐	mäßige Benommenheit	☐	starke Benommenheit ☐
leichte Übelkeit	☐	mäßige Übelkeit	☐	starke Übelkeit ☐
Brechreiz	☐			
Würgen	☐			
Erbrechen	☐			
leichte Blässe	☐	mäßige Blässe	☐	starke Blässe ☐

Tabelle 2: Fragebogen zur Erfassung der subjektiven Kinetosesymptomatik modifiziert
nach Graybiel et al. (50)

5.0. VERSUCHSERGEBNIS

5.1 Ergebnis der kalorischen Langzeitreizung unter Einwirkung von Medikamenten und Placebos

Wie die Abbildung 6 zeigt, ist bei einer kalorischen Langzeitreizung mit gleichbleibender Reizstärke der Nystagmus in den ersten 8 bis 9 Minuten sehr kräftig. Die Winkelgeschwindigkeit erreicht ihren Höhepunkt durchschnittlich nach 3 Minuten. Danach fallen die Kurven rasch ab und gehen etwa 12 bis 15 Minuten nach Reizbeginn in ein Plateau über. Wie die Placeboversuche zeigen, ändert sich der Nystagmus im weiteren Versuchsverlauf dann wenig. Um das Verhalten des Nystagmus in diesem Bereich zahlenmäßig zu erfassen, stellen wir die Werte der 16. bis 20. Minute denen der 61. bis 65. Minute gegenüber. Bei 42 Langzeituntersuchungen mit Placebo wurde ein durchschnittlicher Abfall des Nystagmus um 11,6 % in 45 Minuten errechnet. Das entspricht einem Abfall von 0,26 % pro Minute. Wir verwenden dieses "Nystagmusplateau", um die Wirkung von Medikamenten auf den Nystagmus zu beobachten. In der 21. und 22. Minute wurde der Nystagmusverlauf in den Abbildungen 6 bis 13 graphisch nicht dargestellt, weil es durch die unvermeidliche Lichteinwirkung während der Injektion der Medikamente bzw. Placebos in dieser Zeit zu Unregelmäßigkeiten in der Nystagmusreaktion kam. Die Abbildungen 7 und 8 zeigen das Ergebnis der Untersuchung. Während bei Dimenhydrinat in der niedrigeren Dosierung von 1,0 mg/kg Körpergewicht die Nystagmus senkende Wirkung etwa in der gleichen Größenordnung wie bei PB 795 liegt (32,4 % Nystagmusabfall), ist dieser Effekt in der höheren Dosierung von 1,2 mg/kg Körpergewicht deutlich verstärkt (49,4 % Nystagmusabfall, siehe auch Tabelle 3).

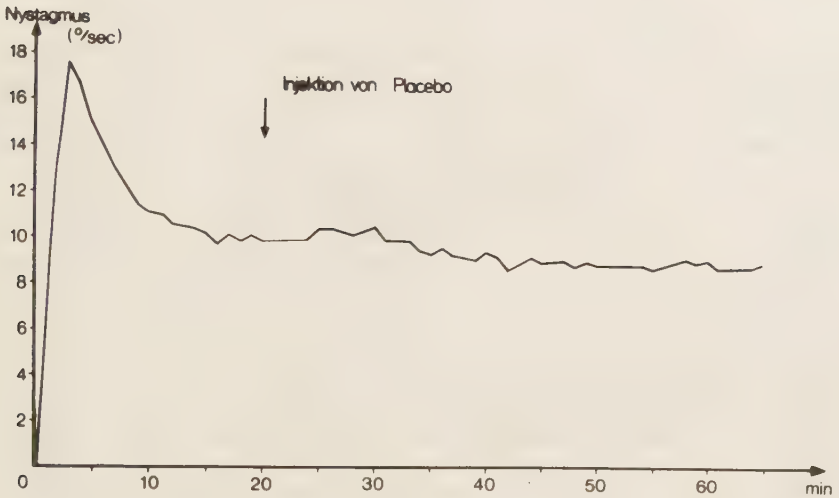


Abbildung 6: Der Nystagmusverlauf bei einer kalorischen
Langzeitreizung. Mittelwert von 42 Placeboversuchen
Abszisse: Zeit in Minuten
Ordinate: Winkelgeschwindigkeit der langsamen
Nystagmusphase

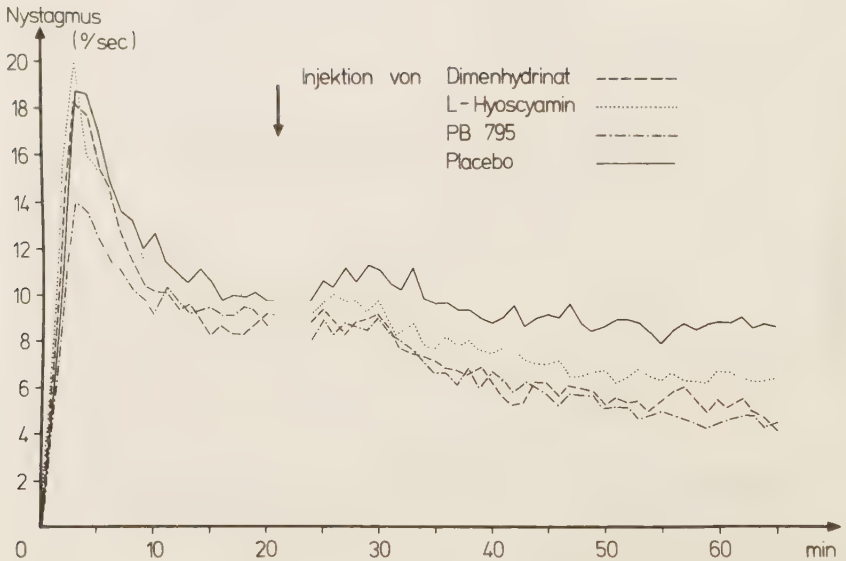


Abbildung 7: Der Einfluß von Dimenhydrinat (1,0 mg/kg Körpergewicht), L-Hyoscyamin (0,0625 mg/kg Körpergewicht), PB 795 (0,12 mg/kg Körpergewicht) und Placebos auf den kalorischen Nystagmus bei 6 Versuchspersonen

Abzisse: Zeit in Minuten

Ordinate: Winkelgeschwindigkeit der langsamen Nystagmusphase

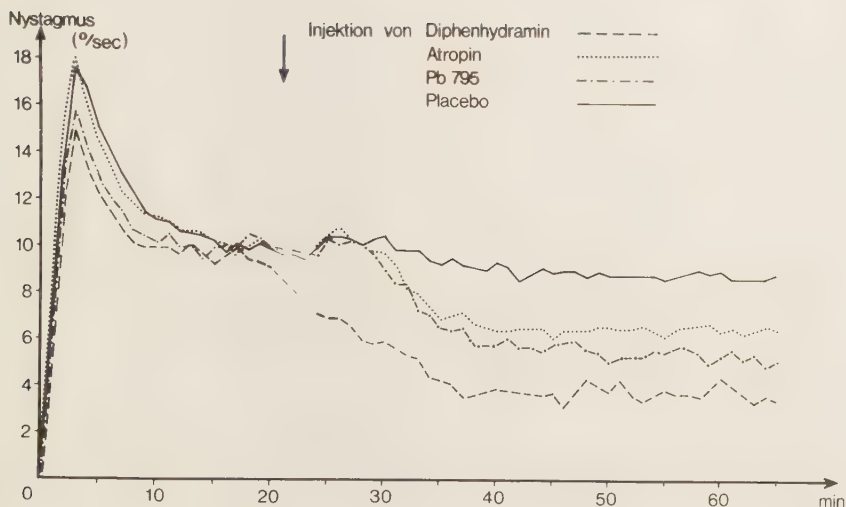


Abbildung 8: Der Einfluß von Dimenhydrinat (1,2 mg/kg Körpergewicht bei 15 Versuchspersonen), L- Myoscyamin (0,0625 mg/kg Körpergewicht bei 21 Versuchspersonen), PB 795 (0,12 mg/kg Körpergewicht bei 21 Versuchspersonen) und Placebos (bei 21 Versuchspersonen) auf den kalorischen Nystagmus

Abszisse: Zeit in Minuten

Ordinate: Winkelgeschwindigkeit der langsamen Nystagmusphase

Substanz	Dimenhydrinat: a) 1,0 mg/kg (6 Probanden) b) 1,2 mg/kg (15 Probanden)		L-Hyoscyamin (21 Probanden)	PB 795 (21 Probanden)
<u>16.-20. Minute:</u> Absolutwert des Nystagmus in °/sec	8,64	9,42	10,0	10,12
<u>61.-65. Minute:</u> Absolutwert des Nystagmus in °/sec	4,9	3,68	6,48	5,24
relative Abnahme im Vergleich zur 16.-20. Minute	43,3 %	60,9 %	35,2 %	48,2 %
relative Abnahme im Vergleich zur 16.-20. Minute nach Abzug des Placebowertes	32,4 %	49,9 %	23,6 %	36,6 %

Tabelle 3: Absolute und relative Abnahme des Nystagmus nach Applikation von Dimenhydrinat,
L-Hyoscyamin und PB 795

Hier führt Dimenhydrinat schon während der Injektion zu einer Reduktion des Nystagmus um 22 %. Ab der 16. Minute nach Injektion fällt der Nystagmus nicht mehr ab. 8 Minuten nach Applikation von Dimenhydrinat ist der Nystagmusabfall mit $p < 0,02$ signifikant. Nach 17 Minuten wird mit $p < 0,001$ die höchste Signifikanzstufe erreicht.

Die Kurven von L-Hyoscyamin und PB 795 weichen erst 8 Minuten nach Applikation von den Placebowerten ab. Wie bei Dimenhydrinat wird die größte Wirkung etwa nach 16 Minuten erreicht. L-Hyoscyamin reduziert den Nystagmus insgesamt um 23,6 % (siehe Tabelle 3), wobei sich die Werte ab der 39. Minute mit $p < 0,02$ signifikant von den Placebowerten unterscheiden. PB 795 reduziert den Nystagmus um 36,6%. Ab der 36. Minute unterscheiden sich die Werte mit $p < 0,02$ signifikant von den Placebowerten.

Abbildung 9 zeigt den Verlauf der Nystagmus senkenden Wirkung der drei Medikamente angegeben in Prozent der Leerversuche, wobei die Mittelwerte der beiden Leerversuche in jeder Minute als 100 % angenommen wurden.

Um die Streuung der Einzelwerte um ihr arithmetisches Mittel anzugeben, errechneten wir bei unseren Versuchen mit Placebo (42 Versuche), Dimenhydrinat (1,2 mg/kg Körpergewicht bei 15 Probanden), PB 795 und L-Hyoscyamin (jeweils 21 Versuche) die Standardabweichung. Dabei gingen wir davon aus, daß unsere Befunde normal verteilt, das heißt, nicht von systematischen Faktoren abhängig, sondern durch zufällige Fehler bei der Durchführung oder individuelle Unterschiede der Versuchsperson bedingt sind.

Wie die Abbildungen 10 bis 13 zeigen, ist die Standardabweichung sowohl in den Placebo-als auch in den Medikamentenversuchen ziemlich groß, wie es für alle Gleichgewichtsuntersuchungen typisch ist.

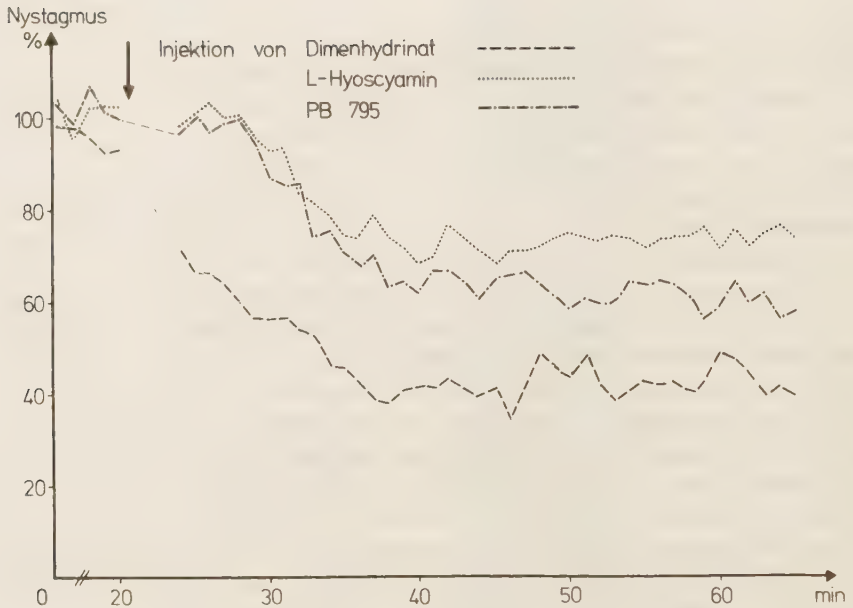


Abbildung 9: Die Änderung des experimentellen Nystagmus bei Gabe von Dimenhydrinat (1,2 mg/kg Körpergewicht bei 15 Probanden), L-Hyoscyamin (21 Probanden) und PB 795 (21 Probanden) im Vergleich zum Mittelwert der Leerversuche

Abszisse: Zeit in Minuten

Ordinate: Nystagmusstärke in Prozent des Mittelwertes der Leerversuche

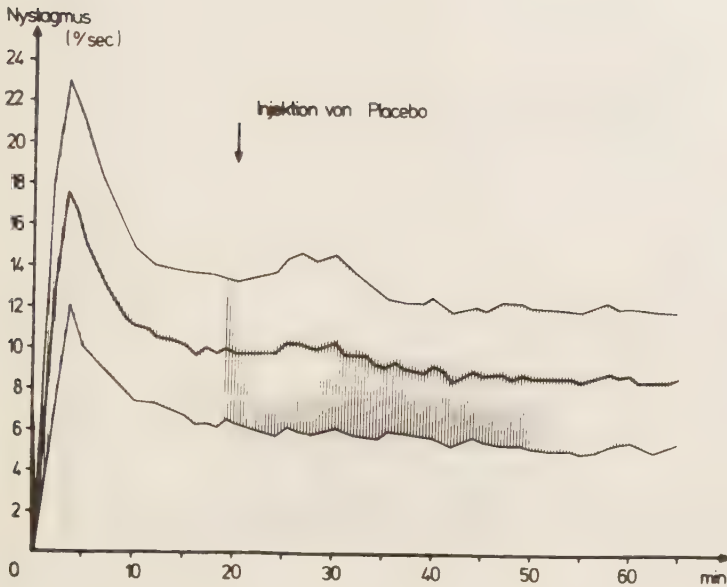


Abbildung 10: Nystagmusverlauf und Standardabweichung
in den Placeboversuchen (Mittelwert von 42 Versuchen)
Abszisse: Zeit in Minuten
Ordinate: Winkelgeschwindigkeit der langsamen
Nystagmusphase

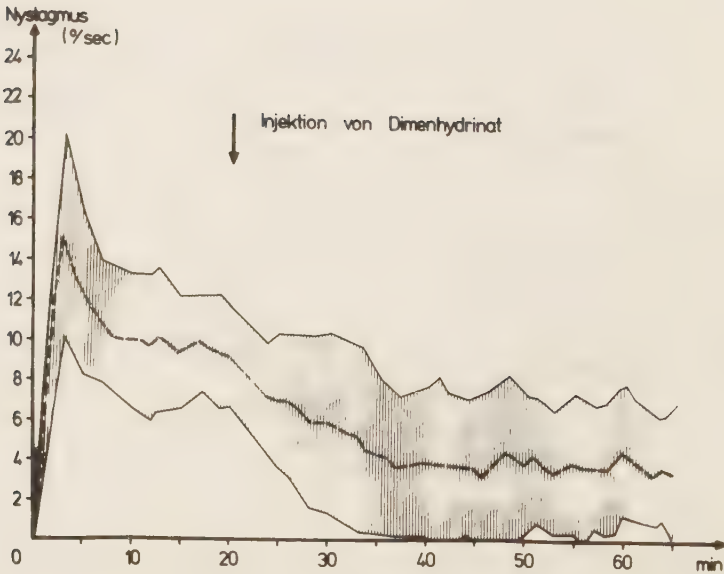


Abbildung 11: Nystagmusverlauf und Standardabweichung bei Gabe von Dimenhydrinat (1,2 mg/kg Körpergewicht bei 15 Probanden)

Abszisse: Zeit in Minuten

Ordinate: Winkelgeschwindigkeit der langsamen Nystagmusphase

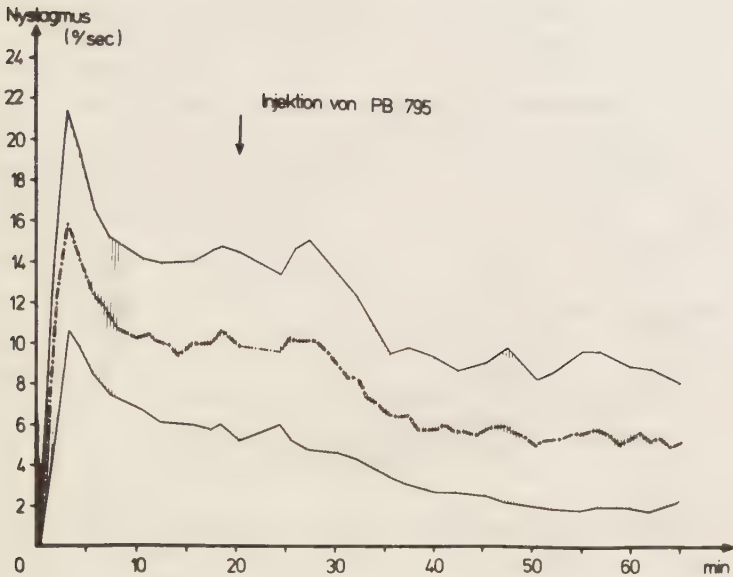


Abbildung 12: Nystagmusverlauf und Standardabweichung bei Gabe von PB 795 (21 Probanden)

Abszisse: Zeit in Minuten

Ordinate: Winkelgeschwindigkeit der langsamen Nystagmusphase

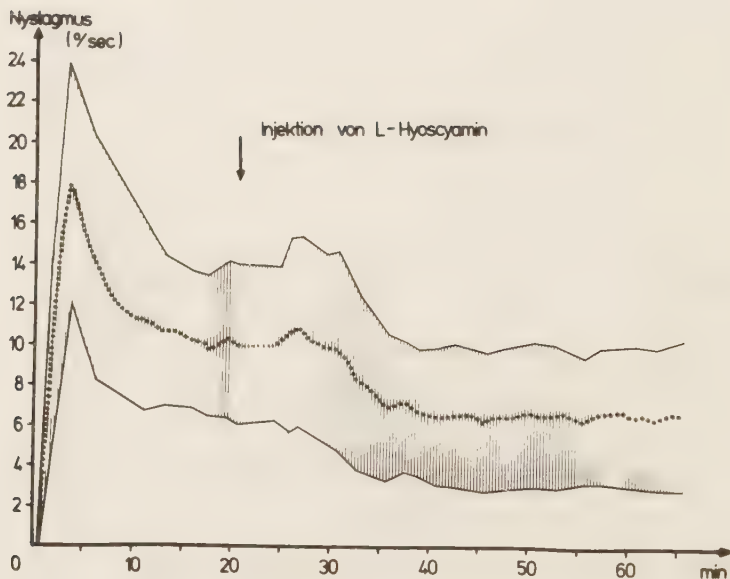


Abbildung 13: Nystagmusverlauf und Standardabweichung bei Gabe von Hyoscyamin (21 Probanden)

Abszisse: Zeit in Minuten

Ordinate: Winkelgeschwindigkeit der langsamen Nystagmusphase

Die Standardabweichung schwankt im wichtigen Bereich ab der 16. Minute bis zum Ende der Experimente bei den Placeboversuchen zwischen 3,1 und 4,4, beim Versuch mit Dimenhydrinat zwischen 2,5 und 4,6, mit PB 795 zwischen 2,8 und 5,5 und mit L-Hyoscyamin zwischen 3,0 und 5,4 Grad Winkelgeschwindigkeit der langsamen Nystagmusphasen pro Sekunde.

5.2 Ergebnis der Coriolisreizung unter Einwirkung von Medikamenten und Placebos

5.2.1 Geringer Coriolisreiz mit einer Drehphase

Bei den ersten 6 Versuchspersonen löste der geringere Coriolisreiz mit einer Drehphase während des ersten Leerversuchs nur eine leichte bis mäßige Kinetose aus. Die Abnahme der allgemeinen Symptome auf Grund der Gewöhnung an den kinetischen Reiz beträgt zwischen dem ersten und zweiten Leerversuch 45 %. Bezogen auf den ersten Leerversuch kommt es unter Dimenhydrinat (1,0 mg/kg Körpergewicht) zu einer 75%igen, unter L-Hyoscyamin zu einer 91%igen und unter PB 795 zu einer 97%igen Verminderung der subjektiven Symptomatik (siehe Tabelle 4 und Abbildung 14).

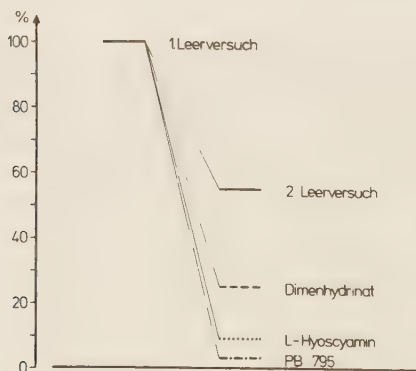


Abbildung 14: Die relative Abnahme der allgemeinen Symptome im Placeboversuch und in den Medikamentenversuchen

	Allgemeine Symptome (Punktwertung)		Psychogalvanischer Reflex (cm ²)		Schweißsekretion (mVal/l)	
	absolut	Abnahme in %	absolut	Abnahme in %	absolut	Abnahme in %
1. Leerversuch	26,5		5,1		1,80	
2. Leerversuch	14,5	45 %	5,7	13 % Zunahme	0,71	60 %
Dimenhydrinat (1,0 mg/kg)	6,6	75 %	2,9	43 %	0,13	93 %
L-Hyoscyamin	2,4	91 %	2,4	54 %	0,09	95 %
PB 795	0,8	97 %	4,0	21 %	0,13	93 %

Tabelle 4: Die absoluten Werte der allgemeinen Symptomatik, des PGR und der Schweißsekretion und ihre relative Abnahme in den Placebo- und Medikamentenversuchen (Durchschnittswerte der ersten 6 Probanden)

Verglichen mit dem 1. Leerversuch erhöhte sich der Psychogalvanische Reflex im 2. Leerversuch um 13% und nahm bei Dimenhydrinat (1,0 mg/kg) um 43% ab, bei L-Hyoscyamin um 54% und bei PB 795 um 21% (siehe Tabelle 4 und Abbildung 15).

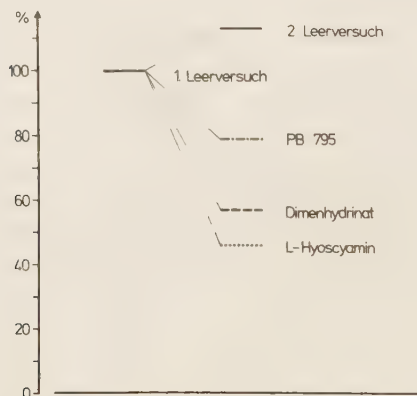


Abbildung 15: Die relative Veränderung des Psychogalvanischen Reflexes im Placeboversuch und in den Medikamentenversuchen

Die Schweißsekretion verringerte sich bezogen auf den 1. Leerversuch im 2. Placeboversuch um 60%, bei Dimenhydrinat (1,0 mg/kg) um 93%, bei L-Hyoscyamin um 95% und bei PB 795 um 93% (siehe Tabelle 4 und Abbildung 16).

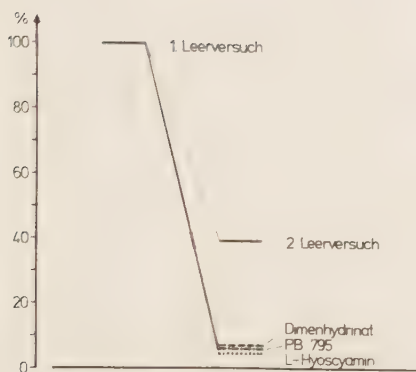


Abbildung 16: Die relative Abnahme der Schweißsekretion im Placeboversuch und in den Medikamentenversuchen

5.2.2 Erhöhter Coriolisreiz mit drei Drehphasen:

Der erhöhte Coriolisreiz mit drei Drehphasen löste im 1. Leerversuch bei 5 der 15 Versuchspersonen, im 2. Leerversuch bei 2 der 15 Probanden eine starke Kinetose mit Übelkeit und Erbrechen aus. Die Habituation zeigte sich in einer Abnahme der subjektiven Symptomatik von 38%, des Psychogalvanischen Reflexes um 27 % und der Schweißsekretion von 3% vom 1. zum 2. Leerversuch (siehe Tabelle 5 und Abbildungen 10 bis 12).

Verglichen mit dem 1. Leerversuch fanden wir bei Dimenhydrinat (1,2 mg/kg) eine Reduktion der subjektiven Symptome um 82%, bei L-Hyoscyamin um 78% und bei PB 795 um 79% (siehe Tabelle 5 und Abbildung 17).

	Allgemeine Symptome (Punktwertung)		Psychogalvanischer Reflex (cm ²)		Schweißsekretion (mVal/l)	
	absolut	Abnahme in %	absolut	Abnahme in %	absolut	Abnahme in %
1. Leerversuch	33,9		14,9		4,1	
2. Leerversuch	21,0	38 %	10,8	27 %	4,0	3 %
Dimenhydrinat (1,2 mg/kg)	6,0	82 %	9,1	39 %	1,7	59 %
L-Hyoscyamin	7,6	78 %	10,2	31 %	1,4	67 %
PB 795	7,3	79 %	6,9	53 %	1,4	68 %

Tabelle 5: Die absoluten Werte der allgemeinen Symptomatik, des PGR und der Schweißsekretion und ihre relative Abnahme in den Placebo- und Medikamentenversuchen (Durchschnittswerte der letzten 15 Probanden)

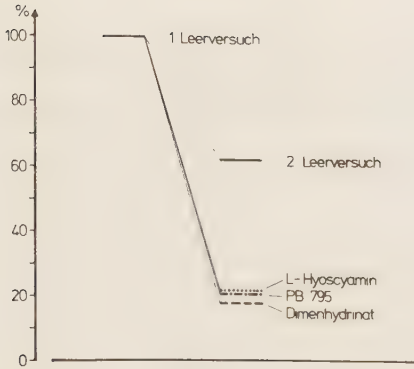


Abbildung 17: Die relative Abnahme der allgemeinen Symptome im Placeboversuch und in den Medikamentenversuchen

Vom 1. Leerversuch verringerte sich der Psychogalvanische Reflex bei Dimenhydrinat (1,2 mg/kg) um 39 %, bei L-Hyoscyamin um 31 % und bei PB 795 um 53 % (siehe Tabelle 5 und Abbildung 18).

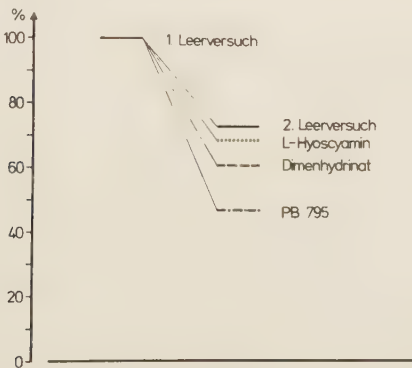


Abbildung 18: Die relative Abnahme des PGR im Placeboversuch und in den Medikamentenversuchen

Die Schweißsekretion sank im Vergleich zum 1. Leer-
versuch bei Dimenhydrinat (1,2 mg/kg) um 59 %, bei
L-Hyoscyamin um 67 % und bei PB 795 um 68 % (siehe
Tabelle 5 und Abbildung 19).

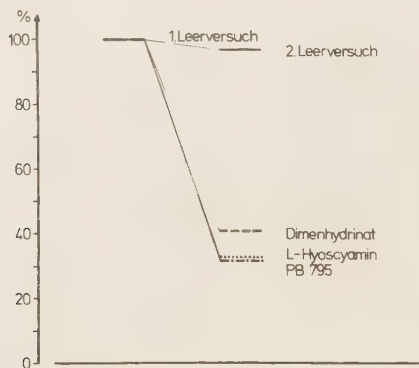


Abbildung 19: Die relative Abnahme der Schweißsekretion
im Placeboversuch und in den Medikamentenversuchen

6.0 DISKUSSION

6.1 Kalorischer Nystagmus

Bei vielen Erkrankungen des vestibulären Systems tritt ein Nystagmus auf, der meist mit einem Schwindelgefühl einhergeht. Es ist daher zu erwarten, daß eine Nystagmussenkung durch ein Medikament in diesen Fällen auch eine Besserung der Schwindelbeschwerden zur Folge hat. Da die Reisekrankheit durch eine zu starke Erregung des Vestibularapparates ausgelöst wird, ist es wahrscheinlich, daß durch ein Nystagmus dämpfendes Präparat auch eine Besserung der vegetativen Symptome einer Kinetose eintritt.

Das Verhalten des Nystagmus bei einer kalorischen Langzeitreizung ist bisher kaum untersucht worden. Der typische Kurvenverlauf in unseren Placeboversuchen mit dem initialen steilen Anstieg der Winkelgeschwindigkeit, der Erreichung des Maximum nach wenigen Minuten und dem darauffolgenden Abfall auf ein "Plateau", das bis zum Versuchsende nur wenig abnimmt, wird auch von Wagemann (111) beschrieben.

In unserer Untersuchung führen alle untersuchten Medikamente zu einer signifikanten Abnahme des experimentell ausgelösten Nystagmus, wobei Dimenhydrinat in der höheren, von den Nebenwirkungen aber mit den anderen Präparaten vergleichbaren Dosierung (1,2 mg/kg Körpergewicht) die stärkste Wirkung zeigt, gefolgt von PB 795. Der Nystagmus senkende Effekt der geringeren Dosierung von Dimenhydrinat ist schwächer als der von PB 795. Allerdings ist die deutliche Zunahme der Nystagmusedämpfung bei Dimenhydrinat in der höheren Dosierung sicherlich zum Teil auf das Auftreten einer bei manchen Probanden erheblichen sedativen Wirkung

zurückzuführen. Während diese unerwünschte Wirkung unter 1,0 mg Dimenhydrinat pro kg Körpergewicht bei nur einer der ersten 6 Versuchspersonen auftrat, gaben unter der höheren Dosierung von 1,2 mg/kg acht der letzten fünfzehn Probanden eine teilweise starke Müdigkeit an.

Bezüglich des Verhältnisses der Wirkungen der einzelnen Medikamente untereinander ist zu bedenken, daß ein exakter Vergleichsmaßstab für die Dosierung fehlt. Man muß sich in dieser Frage an die Dosierungsrichtlinien der Arzneimittelproduzenten halten. Unsere Dosierungen wurden in Absprache mit den Herstellern so ausgewählt, daß sie im oberen Bereich der im Beipackzettel empfohlenen Dosierungen lagen. Bei PB 795, das noch nicht im Handel ist, waren Richtlinien noch nicht bekannt. In Vorversuchen wurden Dosiswirkungskurven erstellt und dann eine Dosierung ausgewählt, bei der unter wenig Nebenwirkungen ein deutlicher antivertiginöser Effekt auftrat.

Die Nystagmus senkende Wirkung von Dimenhydrinat wird von vielen anderen Autoren bestätigt. So fanden Brandt et al. (18) und Boenninghaus (10), daß dieses Präparat die Dauer und absolute Schlagzahl des postrotatorischen Nystagmus verringert. Im Tierversuch wurde eine Dämpfung des postrotatorischen Nystagmus beim Kaninchen (36, 81) und des kalorisch erzeugten Nystagmus beim Meerschweinchen (88) nachgewiesen. In Übereinstimmung damit weisen auch unsere Versuchsergebnisse darauf hin, daß Dimenhydrinat vor allem das vestibuläre System dämpft. Jaju und Wang (59) kamen zu dem Ergebnis, daß die antikinetotische Wirksamkeit von Dimenhydrinat durch die verminderte Erregbarkeit des Vestibulariskernkomplexes bedingt ist. Sikdar und Ghosh (99) führten den histologischen Nachweis, daß Dimenhydrinat direkt auf den Nucleus Deiters wirkt oder indirekt, indem es verhindert, daß Stimuli den Nucleus Deiters erreichen. Hingegen soll

Dimenhydrinat nicht das Apomorphin induzierte Erbrechen verhindern (15, 38, 95), was allerdings von anderen Autoren bestritten wird (44).

Auffallend ist der sehr schnelle Wirkungseintritt von Dimenhydrinat (1,2 mg/kg Körpergewicht), der bereits während der Injektion zu einer deutlichen Reduktion des Nystagmus führt. Bei L-Hyoscyamin und PB 795 setzt die Wirkung erst nach 5 bis 7 Minuten ein. Vermutlich kommt die Wirkung von PB 795 erst nach Metabolisierung in der Leber zustande (69), wodurch die zeitliche Verzögerung des Wirkungseintrittes erklärt ist.

Der Effekt von PB 795 auf den Nystagmus wurde bisher noch gar nicht, der von L-Hyoscyamin bzw. Atropin kaum untersucht. Für L-Hyoscyamin und Atropin sind neben den bekannten peripheren Acetylcholin - antagonistischen auch zentrale Wirkungen nachgewiesen worden. Außer den bei hohen Dosen auftretenden toxischen Erscheinungen wie Erregungszuständen, Halluzinationen, Delirien und Coma gibt es auch zentrale Wirkungen von therapeutischem Interesse, die zum Teil schon bei recht geringen Dosen auftreten. Nach Weiss und Baker (114) ist die Dämpfung des hypersensiblen Carotissinus - Reflexes durch Belladonna - Alkaloide teilweise zentral bedingt. Experimentelle Krampfanfälle bei Ratten nach akustischen Reizen werden durch Atropin verhindert (57). Der Antagonismus der Belladonna - Alkaloide gegenüber Acetylcholin besteht auch im zentralen Nervensystem. Die EEG - Störungen und Symptome nach intrazisternaler Acetylcholininjektion konnten im Tierversuch durch Atropin beseitigt werden (14, 23, 78, 115). Diese Hemmwirkung ist spezifisch, denn nur die Spikebildung im EEG nach Acetylcholin, nicht aber nach Curare oder Penicillin wird gehemmt (40). Gleicherweise, jedoch in noch stärkerem Maße werden die durch das Cholin-

esterase hemmende DFP hervorgerufenen EEG - Veränderungen bei Katzen (79, 115) und am Menschen (51) beeinflusst. 1970 fanden Jaju et al. (58) im Tierversuch, daß Atropin die spontane wie auch die durch Winkel- oder Linearbeschleunigung erhöhte vestibuläre neuronale Aktivität dämpfte und vermuteten, daß Atropin die Erregbarkeit des Vestibulariskomplexes unterdrückt. Verschiedene Autoren berichten über eine Dämpfung des postrotatorischen Nystagmus durch L-Hyoscin (8, 18). Angesichts dieser Ergebnisse ist die in unserer Untersuchung gefundene Nystagmus-senkende Wirkung von L-Hyoscyamin nicht überraschend.

Die Dämpfung des Nystagmus durch die drei untersuchten Substanzen kann durch Vorgänge im Labyrinth nicht erklärt werden, da die Labyrinth nur als mechanische Meßgeräte anzusehen sind. Der Angriffspunkt liegt an den Schaltstellen der übergeordneten Zentren des vestibulären Systems, wobei Wirkungsmechanismus und Wirkungsort nicht bekannt und möglicherweise bei allen drei Substanzen verschieden sind.

6.2 Coriolisreizung

Bei der Coriolisreizung kam es auch bei unserer Untersuchung zu einer erheblichen Habituation, deren Ausmaß mit den früheren Untersuchungen vergleichbar ist (72). Dabei war der Gewöhnungseffekt bei den letzten fünfzehn Versuchspersonen unter dem verstärkten Beschleunigungsreiz etwas geringer als bei den ersten sechs Probanden.

Betrachtet man die Wirkung der Medikamente auf die in unserem Experiment ausgelöste Kinetose, so ergibt sich bei PB 795 eine sehr starke Abnahme der Schweißsekretion und nach der Erhöhung des Coriolisreizes auch des Psychogalvanischen Reflexes, was vermuten läßt, daß die Substanz eine ausgeprägte para-

sympatolytische Wirkung besitzt. Dies steht im Einklang mit den Untersuchungen von Leitold und Kähling (69). Bei den ersten 6 Versuchspersonen war der Effekt von PB 795 auf den PGR unter der geringeren Coriolisreizung nicht so deutlich.

Erwartungsgemäß tritt auch unter L-Hyoscyamin eine starke parasympatholytische Wirkung auf, die in der 66%igen Reduktion der Schweißsekretion bei den letzten 15 Probanden besonders stark ausgeprägt war. Allerdings wurde der PGR bei diesen Versuchspersonen am wenigsten beeinflusst.

Die Änderung des psychogalvanischen Reflexes und der Schweißsekretion verläuft im zweiten Placeboversuch und in den Medikamentenversuchen nicht ganz synchron. Dies ist in erster Linie auf die Ungenauigkeit der Methode zurückzuführen, mit der wir die Schweißsekretion bestimmten. So war die Schweißmenge, die wir mit einem Wattebausch von der Stirn abwischten, besonders bei der im ersten Versuchsabschnitt geringeren Coriolisreizung bei vielen Probanden recht klein, so daß es schwierig war, die Natriumkonzentration nach der Lösung in zwei Milliliter Wasser zu messen. Wir haben deshalb die Stärke der Coriolisreizung erhöht. Damit stieg die Schweißsekretion und damit auch die Genauigkeit der Meßmethode.

Bei der verschiedenen starken Beschleunigungsintensität im ersten und zweiten Versuchsabschnitt ist die Wirkung der einzelnen Medikamente auf die Schweißsekretion unterschiedlich. Dabei ist zu bedenken, daß die Schweißsekretion, die zwischen den einzelnen Versuchspersonen stark differiert, bei denjenigen der ersten sechs Probanden, die gegen Coriolisreize ziemlich resistent sind, sehr schwach ausfällt. Daher wird die Änderung der Schweißsekretion im ersten Versuchsabschnitt überwiegend von zwei Versuchspersonen beeinflusst, die schon auf den geringen Beschleunigungsreiz

stark reagieren. Bei den fünfzehn Versuchspersonen des zweiten Versuchsabschnittes ist die Stärke der Schweißsekretion interindividuell sehr viel ausgeglichener.

Die Wirksamkeit von L-Hyoscyamin und PB 795 auf das allgemeine Beschwerdebild der Kinetose ist bei den 21 Versuchspersonen im ersten und zweiten Versuchsabschnitt etwa gleich, der Effekt von Dimenhydrinat verstärkt sich in der erhöhten Dosierung von 1,2 mg/kg Körpergewicht und entspricht damit den anderen beiden Medikamenten. Die allgemeinen Symptome werden, gemessen mit der Punktwertung, bis auf etwa ein Fünftel des Ausgangswertes gesenkt (siehe Abbildung 17), bei keinem der Probanden kommt es zu einer starken Kinetose mit Übelkeit und Erbrechen. Was die Wirksamkeit auf die Symptome einer Reisekrankheit anbelangt, können prinzipiell also alle Substanzen in gleichem Maß zur Therapie von Kinetosen verwendet werden, unabhängig von ihrem Angriffspunkt.

Damit tritt die Frage in den Vordergrund, ob durch das neu entwickelte Präparat PB 795 die unerwünschten Wirkungen vermieden werden können, die die Anwendung der bisher gebräuchlichen antivertiginösen Medikamente einschränkten. Gerade bei Fahrern von Kraftfahrzeugen, Flugzeugführern und Weltraumfahrern führen diese Substanzen nämlich zur Herabsetzung der Fahrtüchtigkeit bzw. Flugtauglichkeit und sind damit kontraindiziert.

6.3 Nebenwirkungen

Bei der Erfassung der unerwünschten Wirkungen kurz nach Ende der Nystagmusprüfung verzichteten wir darauf, unsere Versuchspersonen gezielt nach bestimmten Symptomen zu befragen, um eine Beeinflussung durch Suggestivfragen zu vermeiden. Außerdem achteten wir darauf, daß die Probanden untereinander keinen Kontakt hatten. Wie die Hauptwirkungen wurden auch die unerwünschten

Wirkungen im Doppelblindverfahren ausgewertet. Tabelle 6 zeigt die Verteilung der Nebenwirkungen auf die einzelnen Medikamente.

Bei der Bewertung der Nebenwirkungen ist zu beachten, daß die Substanzen intravenös appliziert wurden und daß diese Darreichungsweise in der Praxis kaum angewandt wird. Untersuchungen über Wirkungen und Nebenwirkungen bei oraler Gabe sind noch erforderlich.

Auffallend ist eine Häufung von Symptomen bei Dimenhydrinat in der höheren Dosierung in Form von Lichtsensationen, die etwa 30 Minuten lang anhielten. Bei 8 Versuchspersonen trat eine etwa 8 Stunden andauernde, zum Teil sehr starke Müdigkeit auf. Mundtrockenheit und Akkommodationsstörungen, die unter der niedrigen Dosierung im Vordergrund standen, wurden bei Dimenhydrinat in der höheren Dosierung im Verhältnis seltener angegeben. Wahrscheinlich wurden diese leichteren Symptome gegenüber den beeindruckenden optischen Empfindungen von den Versuchspersonen weniger beachtet.

Bei L-Hyoscyamin lag der Schwerpunkt der Nebenwirkungen wie zu erwarten bei starker Mundtrockenheit, Pulsbeschleunigung und Akkommodationsstörungen, die nicht länger als 2 Stunden anhielten. Bei PB 795 stand die Mundtrockenheit im Vordergrund, die 12 bis 20 Stunden andauerte. Außerdem traten bei 6 Versuchspersonen ebenfalls etwa 12 bis 20 Stunden anhaltende Akkommodationsstörungen auf.

Die Anwendung von Dimenhydrinat für den Fahrzeugführer muß wegen des Auftretens von starker Müdigkeit und Lichtsensationen abgelehnt werden, L-Hyoscyamin kommt dafür wegen der Akkommodationsstörungen nicht in Frage. Die Substanz PB 795 bietet gegenüber den bisher zur Therapie der Reisekrankheit eingesetzten Psychopharmaka den Vorteil, daß sie kaum sedierende Eigenschaften aufweist. Allerdings verursacht sie lang anhaltende Akkommodationsstörungen, die ihr Indikations-

	Dimenhydrinat a) 1,0 mg/kg b) 1,2 mg/kg (6 Probanden) (15 Probanden)		L-Hyoscyamin (21 Probanden)	PB 795 (21 Probanden)	Placebo (21 Probanden)
leichte Mundtrockenheit	X X	X X	X X X X X	X X X X X X X X	X
starke Mundtrockenheit	X X X	X X	X X X X X X X X X X X X	X X X X X X X	X
Akkommodationsstörungen	X		X X X X X X	X X X X X X	
leichte Müdigkeit	X	X X X X	X X	X X X	
starke Müdigkeit		X X X X			
Lichtsensationen		X X X X X X X X X X			
Herzklopfen			X X X X X X X X X X		
kalte Hände	X X				

Tabelle 6: Unerwünschte Wirkung nach der Applikation von Dimehydrinat, L-Hyoscyamin, PB 795 und Placebos

spektrum einschränken dürften.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß durch alle drei Präparate eine Therapie der Kinetose möglich ist, daß aber nach wie vor die Indikation mit der Funktion des anfälligen Patienten abgestimmt werden muß. Die Verwendungsfähigkeit von PB 795 für Fahrzeugführer kann erst entschieden werden, wenn Untersuchungen über den Grad der Akkommodationsstörungen vorliegen.

7.0 ZUSAMMENFASSUNG =====

Zur Behandlung der Reisekrankheit stehen uns heute aus der Gruppe der Cholinolytika, Antihistaminika und Neuroleptika viele Präparate mit guter Wirksamkeit zur Verfügung. Leider rufen alle diese Medikamente Nebenwirkungen, vor allem Sedierung und Akkommodationsstörungen, hervor, die ihrer Anwendung bei wichtigen von Kinetosen heimgesuchten Personengruppen, wie z.B. Fahrern von Kraftfahrzeugen und Flugzeugpiloten im Wege stehen.

Daher ist es zu begrüßen, daß bei der Entwicklung der Substanz 1- (4-Amino-3-bromphenyl)-1-cyclohexyl-4-pyrrolidino-1-butanol (PB 795) neben einem anti-depressiven und anti-ulcerativen auch ein antiemetischer Effekt ohne sedierende Nebenwirkungen gefunden wurde.

In unserer Untersuchung wurden an 21 freiwilligen Versuchspersonen der antivertiginöse und antiemetische Effekt und die unerwünschten Wirkungen von PB 795 im Vergleich mit Standardpräparaten der Antihistaminikagruppe (Dimenhydrinat) und der Belladonna-Alkaloide (L-Hyoscyamin) untersucht. Mit Hilfe eines neuartigen Gerätes zur langfristigen Erzeugung eines kalorischen Nystagmus, des "Thermostimulators", war es uns möglich, die zentral dämpfende Wirkung auf die Vestibulariserregung über eine Zeit von 45 Minuten kontinuierlich zu verfolgen. Um zusätzlich den prophylaktischen Effekt auf die Reisekrankheit direkt zu erfassen, beobachteten wir den Einfluß der drei Medikamente auf die durch experimentelle Coriolisreize ausgelösten vegetativen Symptome einer Kinetose.

Dimenhydrinat reduziert die Winkelgeschwindigkeit der langsamen Nystagmusphase um 49,9%, PB 795 um 36,6% und L-Hyoscyamin um 23,6%. Die Werte unterscheiden sich

bei Dimenhydrinat 8 Minuten nach Applikation, bei Pb 795 nach 16 Minuten und bei L-Hyoscyamin nach 19 Minuten mit $p < 0,02$ signifikant von den Placebo-werten.

Alle drei Medikamente zeigen eine gute Wirksamkeit auf das allgemeine Beschwerdebild einer experimentellen Kinetose. Sie senken die subjektiven Symptome, um etwa 80 %, während die Habituation 38 % beträgt.

Als Nebenwirkungen treten bei Dimenhydrinat Mundtrockenheit, Müdigkeit und Lichtsensationen, bei L-Hyoscyamin Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen und Herzklopfen und bei PB 795 Mundtrockenheit und Akkomodationsstörungen auf.

Die Substanz PB 795 bietet gegenüber den bisher zur Therapie von Kinetosen eingesetzten Psychopharmaka neben den guten antivertiginösen Eigenschaften den vorteil geringerer sedierender Wirkungen. Allerdings verursacht sie lang anhaltende Akkomodationsstörungen, die ihr Indikationspektrum einschränken dürften.

30 LITERATURVERZEICHNIS

=====

1. ALLARD, A.: Le mal de l'air. Bruxelles Med. 32 (1952) 327
2. - Antihistamines - mechanism of action.
Brit. Med. J. 5373 (1963) 1642
3. BARANY, R.: An investigation into causation of sea-sickness.
J.Laryng. Otol. 26 (1911) 157
4. BARD, P., C.N.WOOLSEY, R.S. SNIDER, V.B. MOUNTCASTLE,
R.B. BROMILEY: Delimination of central nervous mechanisms
involved in motion sickness.
Federation Proc. 6 (1947) 72
5. BEHR, K., L. PREBER, B.P.SILFVERSKIÖLD.: Recording of the
skin resistance in thermal and rotatory stimulation
of the labyrinth.
Acta psychiat. et neurol. 30 (1955) 741
6. BEICKERT, P.: Reisekrankheiten. Ärztl.Fortbildungstagung
der Ärzteschaft Karlsruhe, 13.11.1971
7. BENKENDORF, L.: Über die Behandlung der Seekrankheit.
Dtsch. med. Wschr. 78 (1953) 393
8. BENSON, A.J., J.J.BRAND: Some effects of l-hyoscine hydro-
bromide on post-rotatory sensation and nystagmus
in man. Quart. J. Exp. Physiol. 53 (1968) 296
9. BLACKHAM, R.J.: Seasickness. Brit. Med. J. 2 (1939) 163
10. BOENNINGHAUS, H.-G.: Die Beeinflussung des experimen-
tell ausgelösten Nystagmus und Schwindels
durch Vomex A.
Zschr. Laryng. 11 (1952) 558
11. BORISON, H.L., S.C. WANG,: Physiology and pharmacology of
vomiting. Pharmacol. Rev. 5 (1953) 193
12. BORNSCHEIN, H.: Theorie und praktische Bedeutung des vesti-
bulären Coriolis-Effektes. Mschr. Ohrenheilk.
96 (1962) 45
13. BORNSCHEIN, H., G. SCHUBERT: Objektivierung und Analyse
des vestibulären Coriolis-Effektes.
Z. Biol. 107 (1954) 95
14. BORNSTEIN, M.B.: Presence and action of acetylcholine in
experimental brain trauma. J. Neurophysiol.
9 (1946) 349
15. BOYD, E.M., C.E. BOYD: Antihistaminics and apomorphine -
induced vomiting. Can. J. Med. Sci. 31 (1953) 320

16. BRAND, J.J., W.L.M. PERRY: Drugs used in motion sickness. Pharmacol. Rev. 18 (1966) 895
17. BRANDT, T., J. DICHGANS, W. WAGNER: Antihistaminika und Belladonna - Alkaloide bei experimentellen optischen und vestibulären Coriolis-Effekten und Kinetosen. XXI International congress of aviation and space medicine, München, 1973
18. BRANDT, T., J. DICHGANS, W. WAGNER: Drug effectiveness on experimental optokinetic and vestibular motion sickness. Aerosp. Med. 45 (1974) 1291
19. BRANDT, T., E. WIST, J. DICHGANS: Optisch induzierte Pseudo-coriolis-Effekte und Circularvektion. Arch. Psychiat. Nervenkr. 214 (1971) 365
20. BRANDT, T., E. WIST, J. DICHGANS: Foreground and background in dynamic spatial orientation. Perception & Psychophysics 17 (1975) 497
21. BROWN, H.G.: The applied anatomy of vomiting. Brit. J. Anaesthesia 35 (1963) 136
22. BRUNS, O.: Wesen und Bekämpfung der See- und Luftkrankheit. Münch. Med. Wochschr. 73 (1926) 977
23. CHATFIELD, P.O., E.W. DEMPSEY: Some effects of prostigmine and acetylcholine on cortical potentials. Amer. J. Physiol. 135 (1942) 633
24. CHINN, H.I. et al.: Evalutation of drugs for protection against motion sickness aboard transport ships. J. Amer. med. Ass. 160 (1956) 755
25. CHINN, H.I., W.K. NOELL, P.K. SMITH: Prophylaxis of motion sickness. Arch. intern. Med. 86 (1950) 810
26. CHINN, H.I., P.K. SMITH: Motion sickness. Pharmacol. Rev. 7 (1955) 33
27. CLARKE, R.S., J.W. DUNDEE: Side effects of anti-emetics: results of a class experiment. Eur. J. Pharmacol. 14 (1971) 291
28. CLARK, B., A. GRAYBIEL: Human performance during adaptation to stress in Pensacola slow rotation room. Aerospace Med. 32 (1961) 93
29. COLEHOUR, J.K., A. GRAYBIEL: Biochemical changes occuring with adaptation to accelerative forces during rotation. Aerospace Med. 37 (1966) 1205
30. CORIOLIS, G.: Traité de mécanique des corps solides et du calcul de l'effects des machines. Paris 1846

31. CRAMPTON, G.H.: Studies of motion sickness: XVII Physiological changes accompanying sickness in man. J. Appl. Physiol. 7 (1955) 501
32. DESNOES, P.H.: Seasickness. J. Am. Med. Assoc. (1926) 319
33. DE WITT, G.: Sea sickness (motion sickness): A labyrinthological study. Acta oto-laryng. Suppl. 108 (1953) 7
34. DICHGANS, J., T. BRANDT: Optokinetic motion sickness and pseudo-coriolis effects induced by moving visual stimuli. Acta oto-laryng. 76 (1973) 339
35. DOWD, P.J.: Resistance to motion sickness through repeated exposure to coriolis stimulation. Aerospace Med. 36 (1965) 452
36. EVIATAR, A., GOODHILL, V.: Comparative sequential studies of effects of drugs on the vestibular system of laboratory animals. Acta oto-laryng. Suppl. 237
37. FLACK, M.: Note on seasickness. Brit. Med. J. 1 (1931) 176
38. FREESE, H.B., R.G. BIANCHI, W.E. HAMBOURGER: Morphine - induced emesis in dogs treated with β - dimethyl-aminoethylbenzodrylether - 8 - chlorotheophyllinate (Dramamine). Federation Proc. 9 (1950) 274
39. FRENCKNER, P., L. PREBER: Relationships between vestibular reactions and vegetative reflexes, studied in man by means of a revolving chair of new design. Acta oto-laryng. (Stockh.) 46 (1956) 207
40. FUNDERBURK, W.H., T.J. CASE: The effect of atropine on cortical potentials. EEG und clin. Neurophysiol. 3 (1951) 213
41. GAY, L.N., P.E. CARLINER: The prevention and treatment of motion sickness. Bull. Johns Hopk. Hosp. 84 (1949) 47
42. GLASER, E.M.: Entstehung und Behandlung der Seekrankheit. Dtsch. med. Wschr. 78 (1953) 329
43. GLASER, E.M., R.A. MC CANCE: Effect of drugs on motion sickness produced by short exposure to artificial waves. Lancet 1 (1959) 853
44. GOETHE, H.: Experimentelle und klinische Nausea-Therapie mit Vomex A. Die Medizinische 21 (1953) 720

45. GOETHE, H.: Kinetosen. Dtsch. med. Wschr. 84 (1959) 238
46. GOETHE, H., P. Köbke: Die Therapie der Seekrankheit. Zeitschrift für Tropenmedizin und Parasitologie 4 (1953) 265
47. GRAYBIEL, A., B. CLARK, J.J. ZARIELLO: Observations on human subjects living in a slow rotating room for periods of two days. Arch. Neurol. 3 (1960) 55
48. GRAYBIEL, A., E.F.GUEDRY, W.JOHNSON, E.R. KENNEDY: Adaptation to bizarre stimulation of the semi-circular canals as indicated by the oculogyral illusion. Aerospace Med. 32 (1961) 321
49. GRAYBIEL, A., R.S. KENNEDY, E.C. KNOBLOCK, F.E. GUEDRY, W.MERTZ, M.E.MC CLEOD, J.K. COLEHOUR, E.F.MILLER A.R. FREGLY: Effects of exposure to a rotating environment (10 rpm) on four aviators for a period of twelve days. Aerospace Med. 36 (1965) 733
50. GRAYBIEL, A., C.D.WOOD, E.F.MILLER, R.L. CRAMER: Diagnostic criteria for grading the severity of acute motion sickness. Aerospace Med. 39 (1968) 453
51. GROB, D., A.M. HARVEY, O.R. LANGWORTHY, J.L.LILIENHAL: The administration of di-isopropylfluorophosphate (DFP) to man. Bull. Johns Hopkins Hosp. 81 (1947) 257
52. GRUHLER, J.: Beitrag zur Behandlung der Bewegungskrankheit. Dtsch. med. Wschr. 80 (1955) 108
53. HEMINGWAY, A., E.L. GREEN: Airsickness during early flying training. J. Aviation Med. 16 (1945) 409
54. Hill, J.: The care of the seasickness. Brit. Med. J. Oct. - Dec. (1936) 802
55. HOLLING, H.E., B. MC ARDLE, W.R. TROTTER: The prevention of seasickness by drugs. Lancet 1 (1944) 127
56. HOLTERMANN, H.: Gedanken zur Seekrankheit und Erfahrungen mit einigen neueren Behandlungsmethoden. Münch. med. Wschr. 98 (1956) 229
57. HUMPHREY, G.: Experiments on the physiological mechanism of noise - induced seizures in the albino rat. J. comp. Psychol. (Am.) 33 (1942) 315
58. JAJU, B.P., E.B. KIRSTEN, S.C. WANG: Effects of belladonna alkaloids on the vestibular nucleus of cat. Amer. J. Physiol. 219 (1970) 1248

59. JAJU, B.P., S.C. WANG: Effects of diphenhydramine and dimenhydrinate on vestibular neuronal activity of cat: a search for locus of their anti-motion sickness action. J. Pharmacol. Exp. Ther. 176 (1971) 718
60. JOHNSON, W.H., N.B.G. TAYLOR: The importance of head movements in studies involving stimulation of the organ of balance. Acta oto-laryng. (Stockh.) 53 (1961) 211
61. JOHNSON, W.H., N.B.G. TAYLOR: Some experiments on the relative effectiveness of various types of accelerations on motion sickness. Aerospace Med. 32 (1961) 205
62. KALK, H., P. SIEBERT: Untersuchungen über die Wirkung von Atropin und Belladonna (Bellafolin) auf die Magenfunktion. Archiv für Verdauungskrankheiten XL 5/6
63. KENNEDY, R.S., GRAYBIEL, A., R.C. MC DONOUGH, F.D. BECKWITH: Symptomatology under storm conditions in the north atlantic in control subjects and in persons with bilateral labyrinthine defects. Acta oto-laryng. (Stockh.) 66 (1968) 533
64. KOTTENHOFF, H., L. LINDAHL: Laboratory studies on the psychology of motion sickness. Acta Psychol. 17 (1960) 89
65. KRAUS, R.N.: Evaluation of a simple coriolis-test for vestibular sensitivity. Aerospace Med. 31 (1960) 852
66. KUSCHINSKY, G., H. LÜLLMANN: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. 6. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974
67. LANDGRAF, F.: Otologische Aspekte der Reisekrankheit. Pract. Otorhinolaryng. (Basel) 21 (1959) 373
68. LANSBERG, M.P.: Some considerations and investigations in the field of labyrinthine functioning. Aeromed Acta 3 (1954) 209
69. LEITOLD, KÄHLING: Pharmakologische Untersuchungen mit der Substanz PB 795. Unveröffentlichter Bericht der Firma Thomae 7950 Biberach
70. LIDVALL, H.F.: Mechanisms of motion sickness as reflected in the vertigo and nystagmus responses to repeated caloric stimuli. Acta oto-laryng. (Stockh.) 55 (1962) 527

71. LIEVEN, T.v.: Symptomgenese und Therapie der Reisekrankheit.
Münchn.med.Wschr. 43 (1970) 1953
72. LIEVEN, T.v., K. VOIGT: Vergleichsuntersuchungen über die Wirksamkeit von zwei Antiemetika bei experimentell erzeugten Kinetosen.
Medizinische Klinik 32 (1971) 1089
73. MAITLAND, T.G.: General observations on seasickness and the labyrinthine theory.
Brit.Med.J. (1931) 171
74. MAITLAND T.G.: Heath cruises and prophylaxis in seasickness.
Practitioner 133 (1934) 146
75. MANNING, G.W., W.G. STEWART: Effect of body position on incidence of motion sickness.
J. Appl. Physiol. 1 (1949) 619
76. MENGES, G.: Die statistische Sicherung der klinischen Erfahrungen mit dem Antiemeticum Vomex A, zugleich allgemeine Betrachtungen über die Anwendung stochastischer Verfahren in der medizinischen Forschung. Ärztl.Forschung 1 (1950) 45
77. MILLER, E.F., A. GRAYBIEL: Motion sickness produced by head movement as a function of rotational velocity.
NAMI-1101. Pensacola, Fla: Naval Aerospace Medical Institute, 1970
78. MILLER, F.R., G.W.STAVRAKY, G.A.WOONTON: Effects of eserine, acetylcholine and atropine on the electro-encephalogram. Amer.J.Physiol. 123 (1938) 147
79. MODELL, W., S. KROP: Antidotes to poisoning by di-isopropylfluorophosphate in cats.
J. Pharmacol. 88 (1946) 34
80. MONEY, K.E.: Motion sickness. Physiol. Rev. 50 (1970) 1
81. MONNIER, M., H.LAUE: Technik der Elektronystagmographie zur Analyse des vestibulären Drehnystagmus beim Tier. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 217 (1953) 82
82. MOORE, E.W., R.L. CRAMER, P.J. DOWD: Effects of motion sickness on the dynamic characteristics of response to coriolis stimulation. USAF School of Aerospace Med., Technical Report No. 65 - 67, 1965

83. NOBLE, R.L.: Adaptation to experimental motion sickness in dogs. *Am. J. Physiol.* 154 (1948) 443
84. PESTEL, M: Medications modernes des nausées et des vomissements. *Presse méd.* 77 (1969) 921
85. POWELL, T.J., A.M.BEACH, J.R.SMILEY, N.C.RUSSEL: Successful prediction of air sickness in aircrew trainees. *Aerospace Med.* 33 (1962) 1069
86. PREBER, L.: Vegetative reactions in caloric and rotatory test. *Acta oto-laryng. Suppl.* 144 (1958)
87. REYNOLDS, T.T.: On the nature and treatment of seasickness. *Lancet* 1 (1964) 1161
88. RICHARDS, A.B., F.W.HUGHES, R.B. FORNEY: Evaluation of anti - motion sickness drugs by component measurements of nystagmus in guinea pigs. *Curr. ther. Res.* 5 (1963) 587
89. ROTHLIN, E.: Experimenteller Beitrag zur Belladonna-Medikation. *Schweiz. Med.Woch.* 48 (1924)
90. SACHWEH H.: Antiemetica und Emetica. *Pharm. Prax.* 6 (1968) 140
91. SCHADEWALDT, H.: Zur Geschichte der Seekrankheit. *Med. Welt* 38 (1967) 2258
92. SCHERER, H.: Der Thermostimulator. Ein Gerät für die erweiterte Anwendung der kalorischen Labyrinth-reizung. *Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 270 (1975)
93. SCHERER, H.: Reisekrankheit. Physiologische Reaktion auf unphysiologische Beschleunigungsvorgänge. *Deutsches Ärzteblatt* 29 (1975) 2111
94. SCHERER, H., G. FRÖHLICH: Reactions to coriolis stimulations and postrotatory ENG - response. A study on pilot - candidates and pilots. *Acta oto-laryng.* 74 (1972) 117
95. SCHMIDT, C.D., E. SATA, K.R. BRIZZEE, H.L. BORISON: The effects of dimenhydrinate (Dramamine) and diphenhydramine (Benadryl) on apomorphine - induced emesis *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 106 (1952) 412
96. SCHUBERT, G.: Über die physiologischen Auswirkungen der Corioliskräfte bei Trudelmotionen des Flugzeuges. *Acta oto-laryng. (Stockh.)* 16 (1931) 39

97. SCHWAB, R.S.: Effects of apomorphine and of epinephrine on the Tremor of parkinson's disease. Arch. Neur. (Am.) 66 (1951) 240
98. SCHWERD, W.: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Rechtsmedizin für Mediziner und Juristen. Deutscher Ärzteverlag, Köln-Lövenich, 1. Aufl. 1975
99. SIKDAR, K., J.J.GHOSH: Effects of Dramamine on Deiter's nerve cells of rats following vestibular stimulation. J. Neurochem. 13 (1966) 205
100. SINHA, R.: Effect of vestibular coriolis reaction on respiration and blood - flow changes in man. Aerospace Med. 39 (1968) 837
101. SJÖBERG, A.A.: Ursachen bei der Entstehung der Kinetosen. Acta oto-laryng. Suppl. 14 (1931)
102. SMITH, P.K., A. HEMINGWAY: The effect of atropine - like drugs on swing sickness. Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 63 (1946) 206
103. SOKALCHUK, A.: Blood pressure in seasickness. Federation Proc. 6 (1947) 207
104. SPIEGEL, E.A.: Effect of labyrinthine reflexes on vegetative nervous system. Arch. Otolaryngol. 44 (1946) 61
105. STARK, H.: Erfahrungen mit Bellafolin "Sandoz", einem genau dosierbaren Belladonnapräparat. Med. Klin. 23 (1927) 1152
106. TUCKER, G.J., D.J.HAND, A.L.GODBAY, R.F.REINHARDT: Airsickness in Student Aviators. Pensacola, Fla.: Naval School of Aviation Medicine, NSAM - 939, July 12, 1965
107. TUCKER, G.J., R.F.REINHARDT: Airsickness and anxiety. Aerospace Med. 38 (1967) 855
108. TYLER, D.B.: The influence of placebo, body position and medication on motion sickness. Am. J. Physiol. 146 (1946) 458
109. TYLER, D.B., P.BARD: Motion sickness. Physiol. Rev. 29 (1949) 311
110. VENABLES, P.H., J. MARTIN: A manual of psychophysiological methods. North - Holland Publishing Company - Amsterdam/London (1967)
111. WAGEMANN, W.: Nystagmographische Beobachtungen bei kalorischer Dauerbelastung eines Bogengangsapparates. Arch. ONK 173 (1958) 346
112. WANG, S.C., H.I.CHINN: Experimental motion sickness in dogs. Functional importance of chemoceptive emetic trigger zone. Am. J. Physiol. 178 (1954) 111

113. WANG, S.C., H.I.CHINN: Experimental motion sickness in dogs. Importance of labyrinth and vestibular cerebellum.
Amer.J.Physiol. 185 (1956) 617
114. WEISS, S., J.P. BAKER: The carotid sinus reflex in health and disease. Medicine 12 (1933) 297
115. WESCOE, W.C., R.E. GREEN, B.P. MC NAMARA, S. KROP:
The influence of atropine and scopolamine on the central effects of DFP.
J. Pharmacol. 92 (1948) 63
116. WOOD, C.D., A. GRAYBIEL: Evaluation of sixteen antimotion sickness drugs under controlled laboratory conditions. Aerospace Med. 39 (1968) 1341
117. WOOD, C.D., A. GRAYBIEL: Evaluation of antimotion sickness drugs: a new effective remedy revealed.
Aerospace Med. 41 (1970) 932
118. WOOD, C.D., A. GRAYBIEL, R.S.KENNEDY: A comparison of effectiveness of some antimotion sickness drugs using recommended and larger than recommended doses as tested in the slow rotation room.
Aerospace Med. 37 (1966) 259
119. WOOD, C.D., A. GRAYBIEL, R. MC DONOUGH: Human centrifuge studies on the relative effectiveness of some antimotion sickness drugs.
Aerospace Med. 37 (1966) 187
120. WOOD, C.D., R.S.KENNEDY, A. GRAYBIEL: A review of anti-motion sickness drugs from 1954 - 1964.
Aerospace Med. 36 (1965) 1
121. WOOD, C.D., R.E.KENNEDY, A. GRAYBIEL, R. TRUMBULL, R.J. WHERRY:
Clinical effectiveness of anti-motion drugs, computer review of the literature.
J. Amer. med. A. 198 (1966) 1155
122. YUGANOV, E.M., A.I. GORSHKOV, I.I. KASYAN, I.I. BRYANOV, I.A. KOLOSOV, V.I. KOPANEV, V.I. LEBEDEV, N.I. POPOV, F.A. SOLODOVNIK: Vestibular reactions of cosmonauts during the flight in the "Voskhod" spaceship.
Aerospace Med. 37 (1966) 691

Dank sage ich

Herrn Professor Dr.H.H.Naumann
für die Überlassung des Arbeitsplatzes in
seiner Klinik,

Herrn Professor Dr.K.Hochstraßer
für die Hilfe bei der statistischen Auswertung,

Herrn Priv.-Doz.Dr.H.Scherer
für die Vergabe des Themas, seine dauernde Unter-
stützung bei der Vorbereitung und Durchführung
der Untersuchungen und für die Ratschläge bei
der Abfassung,

den Herren der Dr.Karl Thomae GmbH in Biberach,
der Endopharm GmbH in Sprendlingen und
der Sandoz AG in Nürnberg
für die Bereitstellung der erforderlichen
Versuchsmittel.

LEBENS LAUF

Als drittes von vier Kindern des Landwirts und Schmiedemeisters Michael Bschorr und seiner Ehefrau Therese, geborene Dirr, wurde ich am 30. Dezember 1951 in Wertingen (Landkreis Dillingen) geboren. Die ersten Jahre meines Lebens verbrachte ich in Wengen (Landkreis Dillingen), dem Wohnort meiner Eltern, wo ich von 1957 bis 1962 die Volksschule besuchte.

Anschließend wechselte ich in das Johann-Michael-Sailer-Gymnasium in Dillingen über und wohnte bis zum Abitur im Jahre 1971 in den bischöflichen Studienseminaren St.Stanislaus und St.Ulrich.

Im Herbst 1971 begann ich mit dem Medizinstudium an der Ludwig Maximilians-Universität in München, wo ich 1972 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung, 1974 die Ärztliche Vorprüfung, 1975 den Ersten, 1977 den Zweiten und am 16. Mai 1978 den Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung bestand.

Seit dem Sommersemester 1975 arbeite ich an der vorliegenden Dissertation, mit der ich mein Studium nun abschließen möchte.

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 • 8000 München 5 • Telefon 268177

